

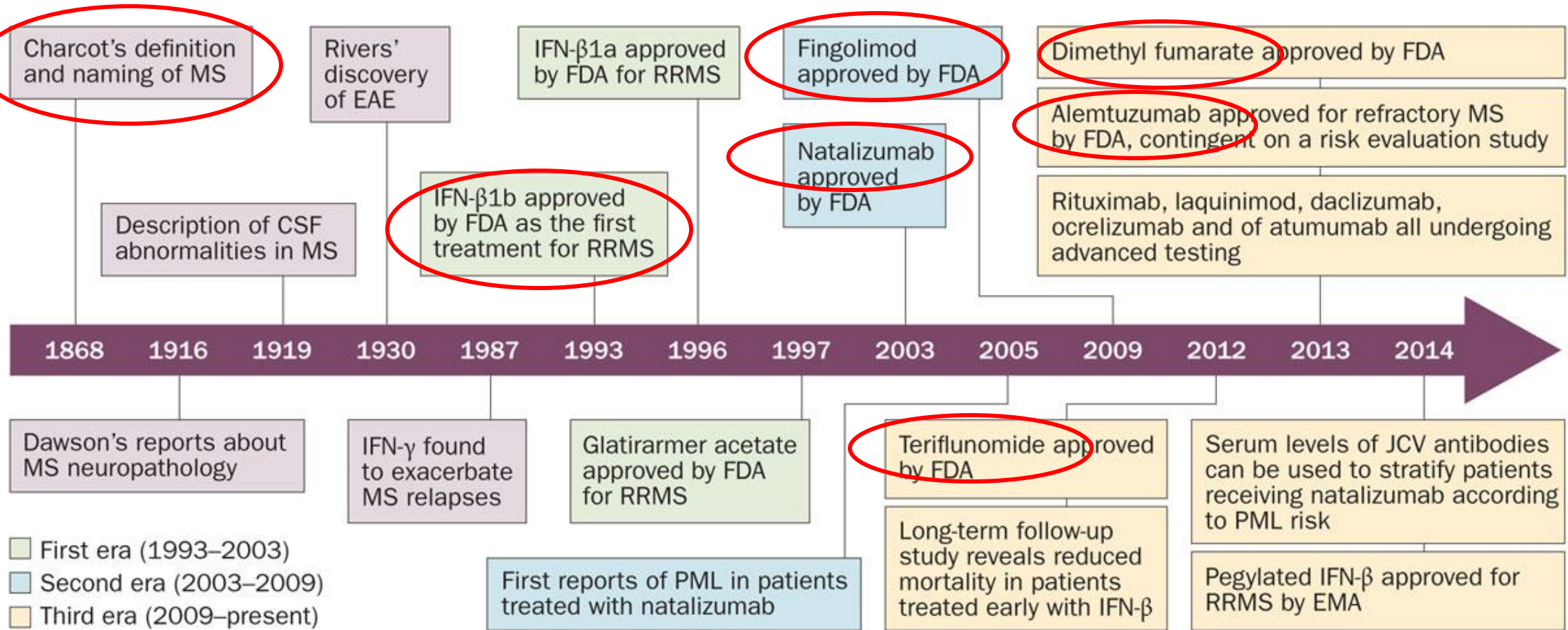
Sclerosis multiplex: immunmoduláló kezelések algoritmusai

Ács Péter
PTE, Neurológiai Klinika

A sclerosis multiplex terápiás lehetőségei

- Relapszusok kezelése
 - Iv steroid, PEX
- Fenntartó kezelés/immunmoduláló kezelés
- SM-ben előforduló, életminőséget rontó tünetek kezelése
 - Fájdalmas izom spazmus, neuropathias fájdalom, vizelettartási zavar, depresszió, szexuális diszfunkció, paroxizmális tünetek, fatigue

Az immunmoduláló kezelések fejlődése



A sclerosis multiplex kezelése

Immunmoduláló kezelés- a kezelés célja

- Az SM egy krónikus betegség, mely tartós rokkantsághoz vezet – a kezelésnek **hosszú távra** alkalmasnak kell lennie
- „Disease modifying drug” – a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása

Célok:

A relapszusok számának csökkentése – **reális, részben már elért cél** – ez valóban a fő cél?

A betegség progressziójának és a maradandó rokkantság fellépésének lassítása – ez egy **REÁLIS CÉL**, bár egyelőre nincs olyan gyógyszer, mely hosszú távon bizonyítottan késlelteti a rokkantság kialakulását

NEDA – No Evidence of Disease Activity (relapszus, MR, progresszió, agyi atrófia) – jelenleg hosszú távon ez egy **szürreális cél**

A sclerosis multiplex kezelése

Általános megfontolások – mikor kezeljük?

Az SM heterogén – a betegség természetét nehéz megítélni a kezdetekkor

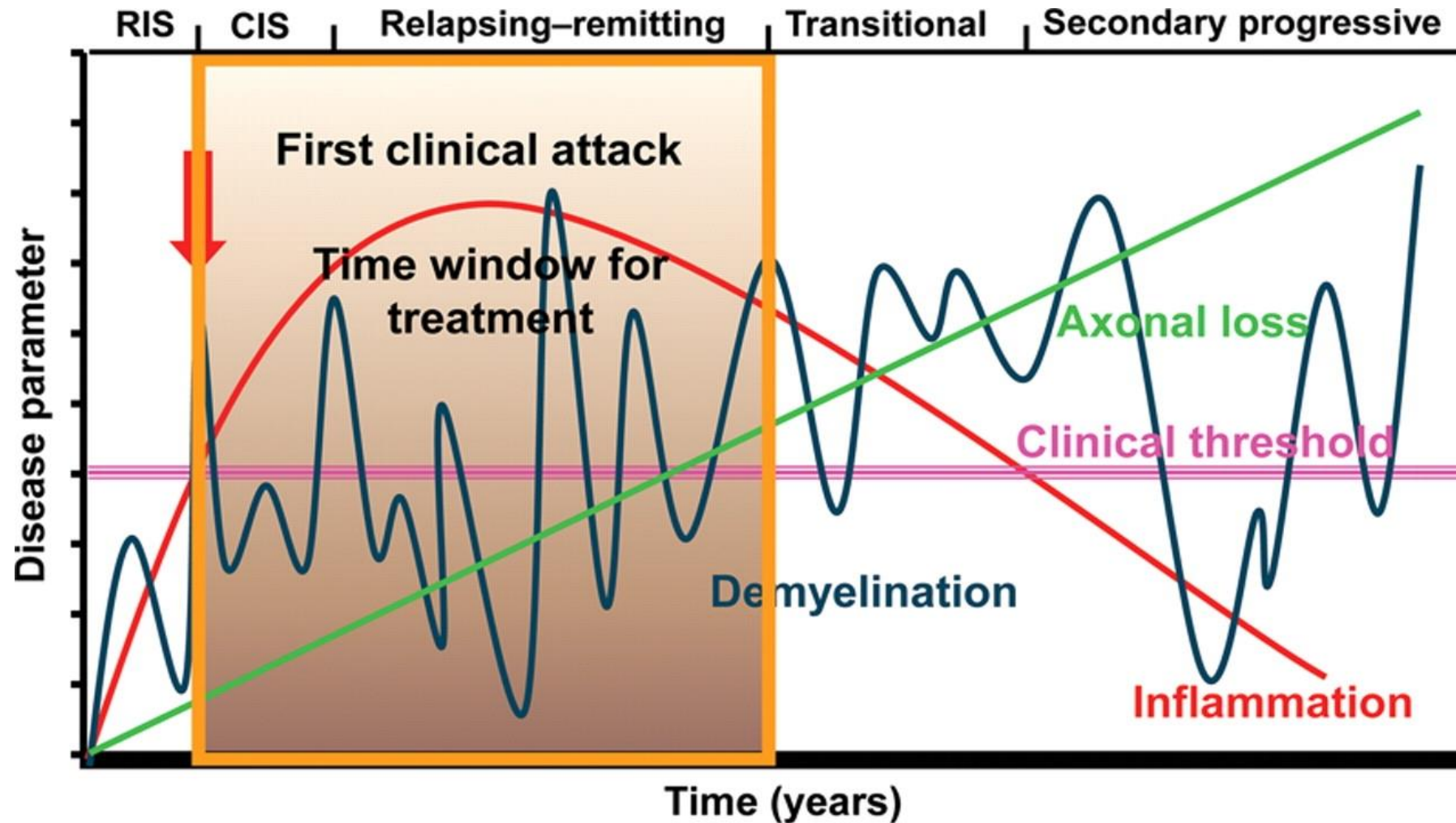
- Csak az első két évben fellépett relapszusok számának van valós prediktív faktora

Különböző attitűd a kezelés kezdetét, illetve a terápia váltást illetően

- „Nil nocere”, konzervatív gondolkodás mód (megenged két vagy több relapszust kezelés/váltás nélkül)
- Korai kezelés/korai terápia váltás – bármilyen aktivitás (klinikai/radiológiai) indokolja a terápia váltást. „Indukciós” kezelés?
- Egy fontos, gyakran elfeledett kérdés: **mit akar a beteg?**
- Egy fontos, gyakran nem említett faktor: mit tudnak a kezelések nyújtani, milyen előnyökkel, milyen áron (valós elvárás, valós cél)

Az SM patológiai és klinikai lefolyása

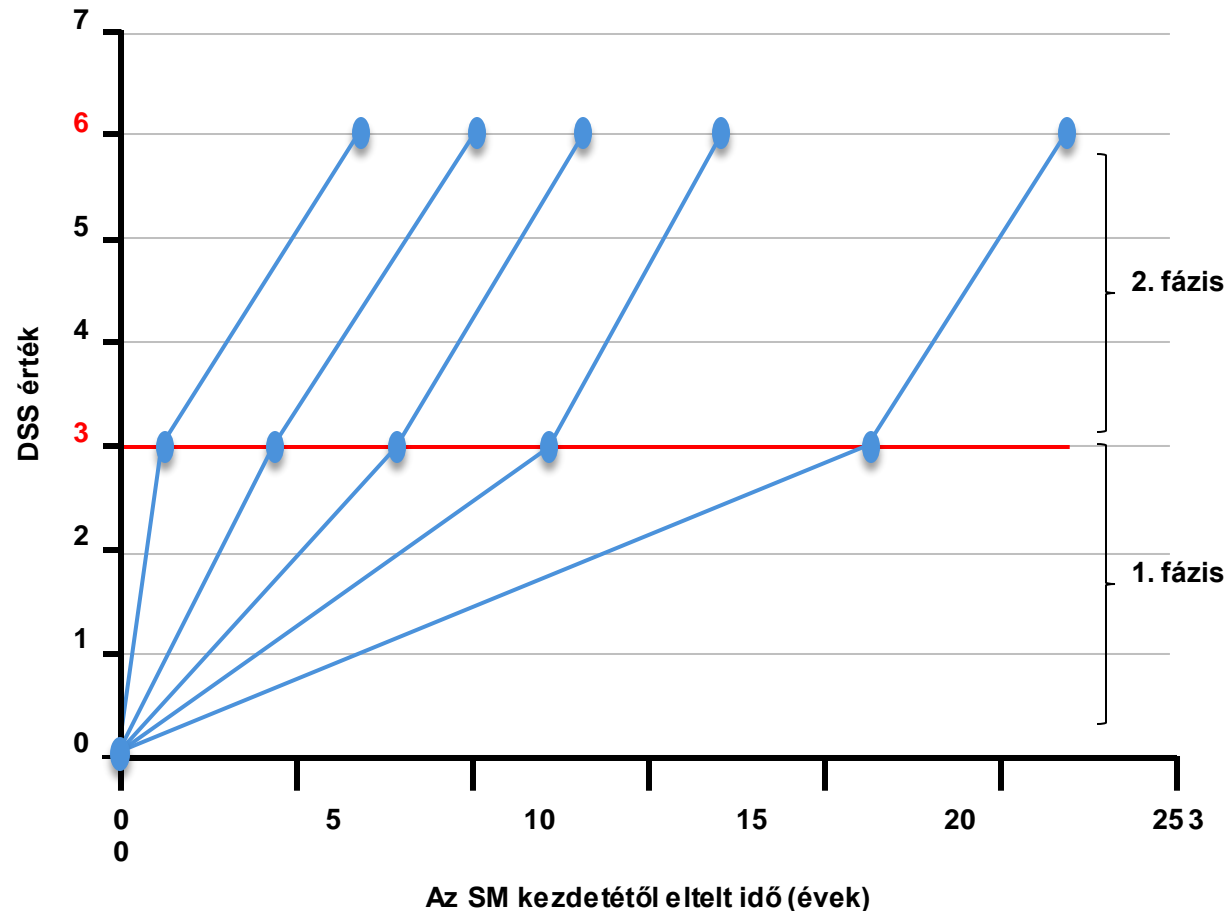
Mikor tudunk kezelni? A terápiás ablak



Mikor kezdjük kezelni?

- Az aktuális klinikai trendek a korai aktív kezelés/korai terápia váltást hangsúlyozzák
 - A **betegség első két évében** több relapszus hamarabb fellépő tartós mozgáskorlátozottságot jelez
 - Pozitív összefüggést találtak az **első öt évben észlelt** T2 léziók növekedése és a szekunder progresszív fázis fellépése között
 - A korai (**a betegség első évében**) agyi volumen veszteség gyorsabb progressziót, hét éven belül nagyobb mértékű rokkantságot jelezhet

Nem kezelt RRSM betegek progressziója EDSS 3,0 alatt jelentős individuális különbségeket mutat, azon túl nagyon hasonló



Time to disability (medians) first two year attack rate

EDSS 3

- One attack: 13 years
- Two attacks: 8 years
- Three attacks: 9 years
- Four attacks: 8 years
- Five + attacks: 3 years

EDSS 6

- One attack: 20 years
- Two attacks: 17 years
- Three attacks: 18 years
- Four attacks: 14 years
- Five + attacks: 7 years

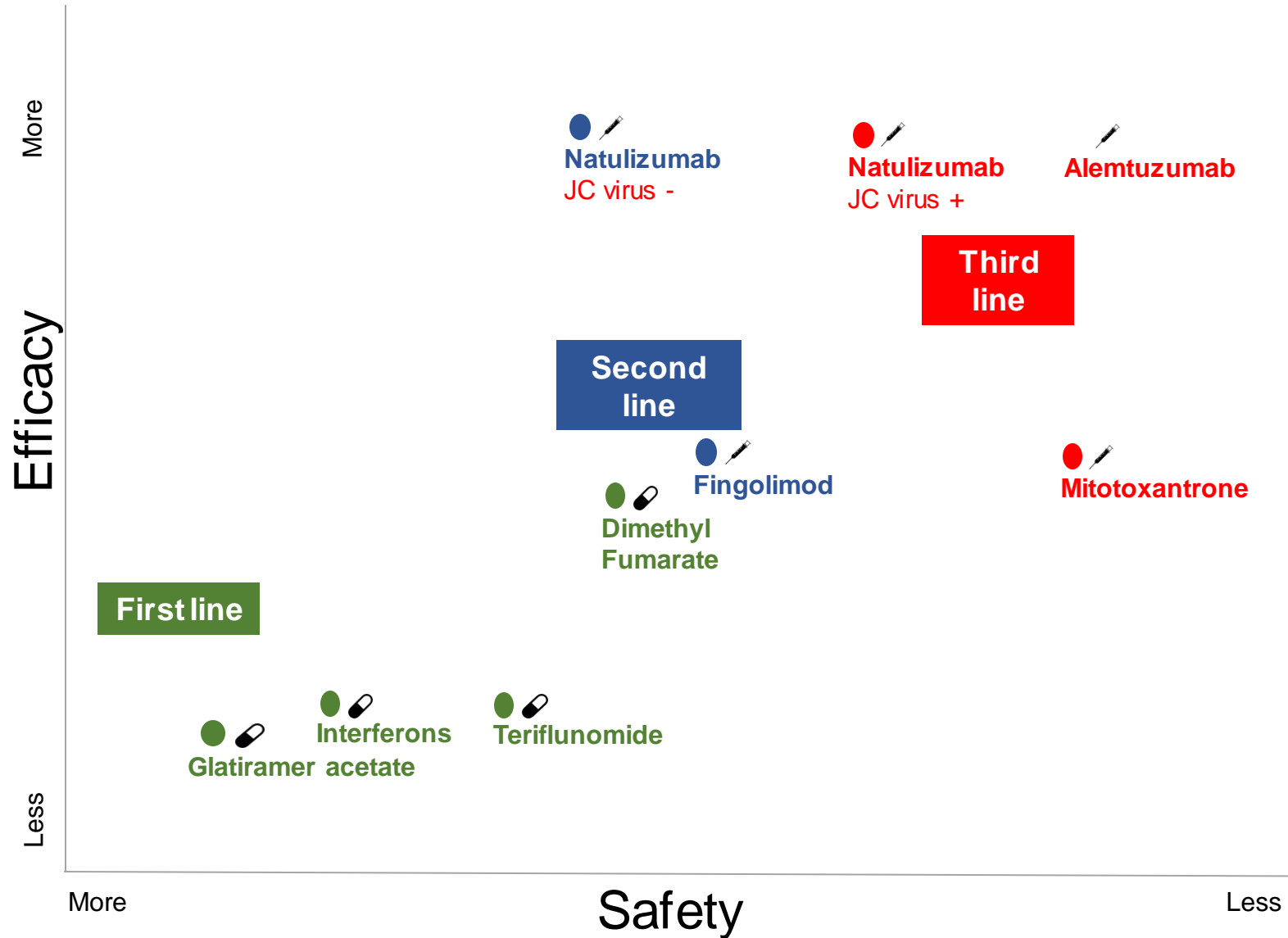
EDSS 3: teljesen járóképes, közepes rokkantság egy funkcionális rendszerben, vagy enyhe rokkantság három különböző funkcionális rendszerben
 EDSS 6: 100 méter megtételéhez segédeszközre van szüksége

- A progresszió sebessége, elsősorban az EDSS 3,0 szint eléréséhez szükséges idő, jelentősen függ az első 2 év relapszus-rátájától

Tényezők, melyek a betegség aktivitását előre jelezhetik

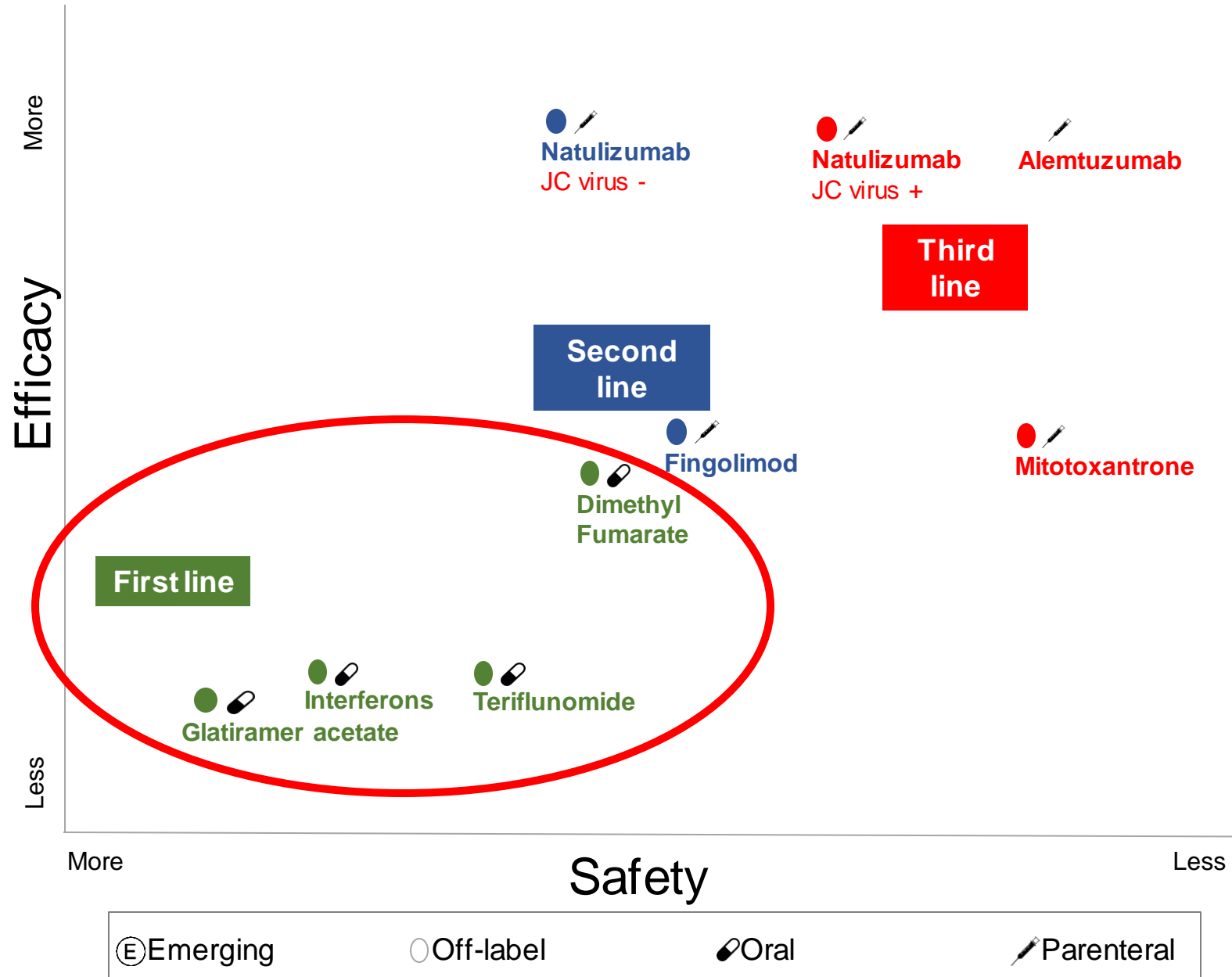
Tényező	Jobb prognózis	Roszbabb prognózis
Életkor	Fiatalabb	Idősebb
Nem	Nő	Férfi
Első shub típusa	Sensoros, ON	Motoros, multifokális, sphincter érintettség
<i>Relapszus ráta</i>	1-2 shub az elő 5 évben	3-5 shub az első 5 évben
Reziduális rokkantság a shub után	Teljes felépülés	Részleges felépülés
<i>2. shubig eltelt idő</i>	Több mint két év	Kevesebb mint két év
<i>EDSS 4 eléréséig eltelt idő</i>	Több mint öt év	Kevesebb mint öt év
Léziók száma az első MRI-n	1-3 lézió	10+ lézió
<i>T2 léziók növekedése</i>	Kevesebb mint 1 cm ³ /év	Kb. 3 cm ³ /év

SM kezelésére forgalomban lévő gyógyszerek



⊕ Emerging ⊖ Off-label 📄 Oral 🪡 Parenteral

SM kezelésére forgalomban lévő gyógyszerek



Első vonalbeli kezelés – injekciós készítmények

β -interferon

- Forgalomban vannak 1993-1996 óta
- Alkalmazás: „aktív” CIS, RRSM, (szekunder progresszív SM relapszusokkal)
- **Relapszus ráta csökkenés ~30%**
- Nincs direkt evidencia arra, hogy a progressziót hosszú távon, jelentősen csökkentenék
- Alkalmazás:
 - Másnaponta, hetente (két hetente/havonta) adott szubkután injekció
- **Hosszú távon biztonságosak**, általában jól tolerálhatók
- Mellékhatások:
 - Influenza szerű tünetek (első hat hónapban)
 - Lokális bőrreakciók
 - Hemolitikus uraemias szindróma, limfopénia (ritkán)

Első vonalbeli kezelés – injekciós készítmények glatiramer acetát

- Forgalomban van 1996 óta
- Alkalmazás: „aktív” CIS, RRSM, (szekunder progresszív SM relapszusokkal)
- **Relapszus ráta csökkenés ~30%**
- Nincs direkt evidencia arra, hogy a progressziót hosszú távon, jelentősen csökkentené
- Alkalmazás módja: naponta adott sc injekció
- Biztonságos, jól tolerálható
- Elvileg terhesség alatt adható (nem szoktuk Magyarországon)
- Mellékhatás:
 - Lokális bőrreakció, lipoatrophia

β -interferon és glatiramer acetát hatásmechanizmusa

- Nem valódi immunszuppresszáns készítmények – mellékhatás kedvezőbb
- β -interferon:
 - csökkenti KIR-be **migráló T-sejtek** számát
 - csökkenti a **monocyta aktivációt**
 - megváltoztatja a **lymphocyta proliferációt**
 - csökkenti pro-inflammatorikus cytokinek szintjét (IL12)
 - anti-inflammatorikus cytokinek (IL10,IL4) szintjét növeli
 - csökkenti az antigén prezentációt
- Glatiramer acetát:
 - Szintetikus peptid koktél, mely utánozza a myelinhüvely fő fehérjéjének megjelenését (autoreaktív T sejt funkciót gátolja)

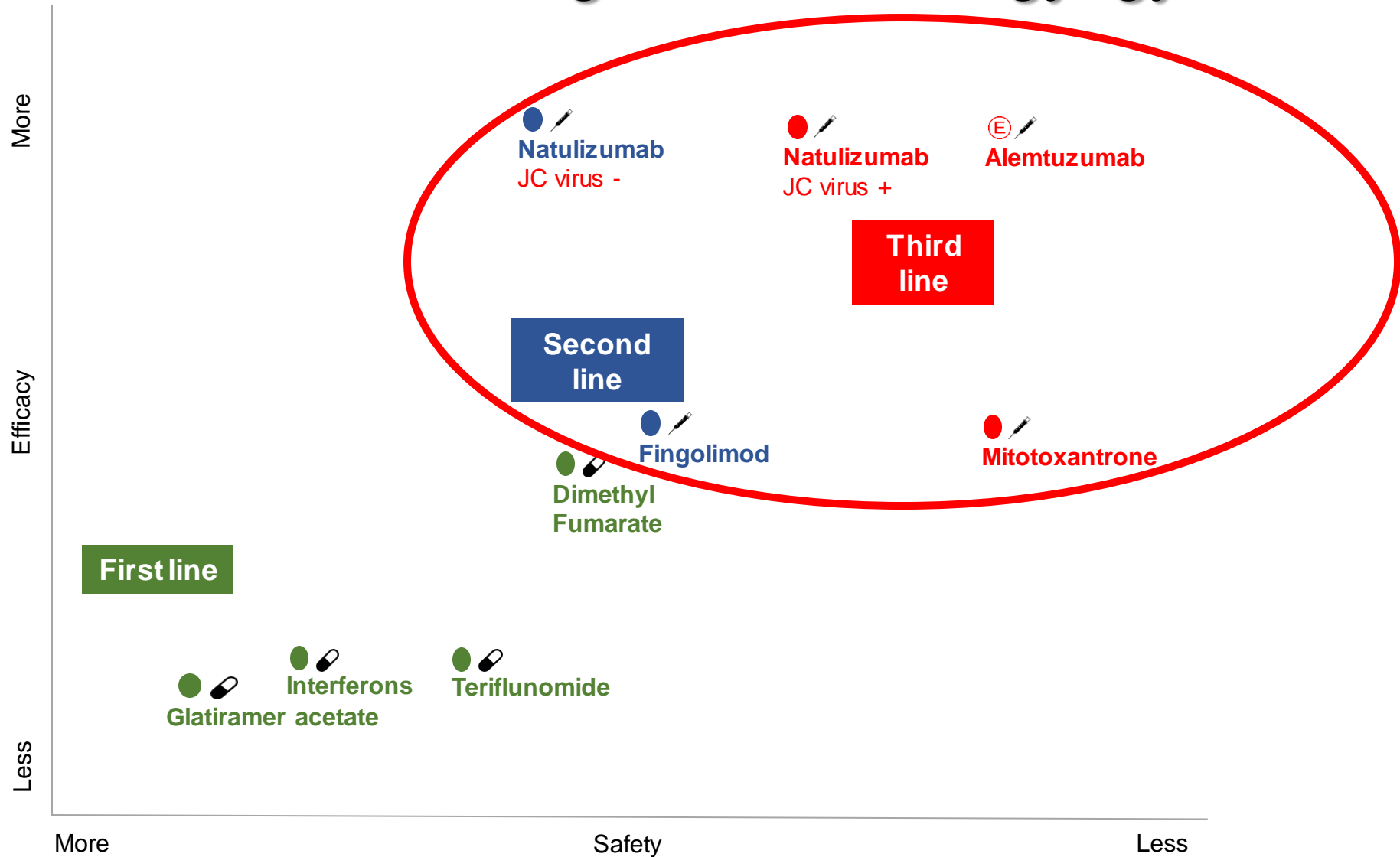
Teriflunomid - Aubagio

- Első vonalbeli kezelés
- Hatékony CIS-ben és RRSM-ben
- Hatékonyága megegyezik az első vonalbeli injekciós kezelésekkel (relapszus ráta csökkentés kb. ~30%)
- Előny: orális alkalmazás
- Hátrány: kedvezőtlenebb mellékhatás profil
 - Hajritkulás, hasmenés, magas vérnyomás
 - Máj toxicitás (fél évig két hetente labor kontroll)
 - Limfocita és trombocita szám csökkenés
 - Állat modellekben teratogén
 - Hosszú plazma eliminációs idő (8 hónap-két évig)
 - Gyorsított elimináció: cholestiramine

Dimetil fumarát - Tecfidera

- Orális készítmény, 2x240/nap
- Hatékonyabb az első vonalbeli injekciós készítményeknél
- Relapszus ráta csökkentés ~50%
- Mellékhatások (döntően a kezelés első hat hónapjában):
 - Kipirulások
 - Gastrointestinalis mellékhatások
 - Májenzim emelkedés
- Limfocita számot csökkenti:
 - Amennyiben az abszolút limfocita szám 0,5 alatt van fél évig, a kezelés felfüggesztése megfontolandó
- Biztonságosság:
 - Négy PML eset dermatológiai használatnál (Fumaderm)
 - SM kezelés kapcsán is közöltek PML esetet

Az RR SM kezelésére forgalomban lévő gyógyszerek



ⓔ Emerging

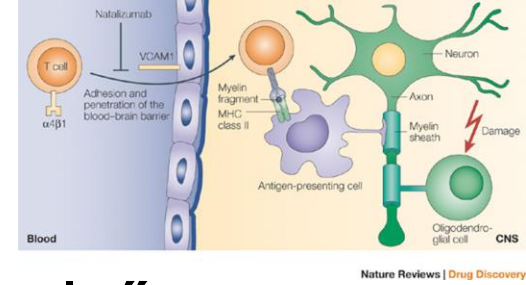
○ Off-label

📄 Oral

📄 Parenteral

Második vonalbeli kezelések

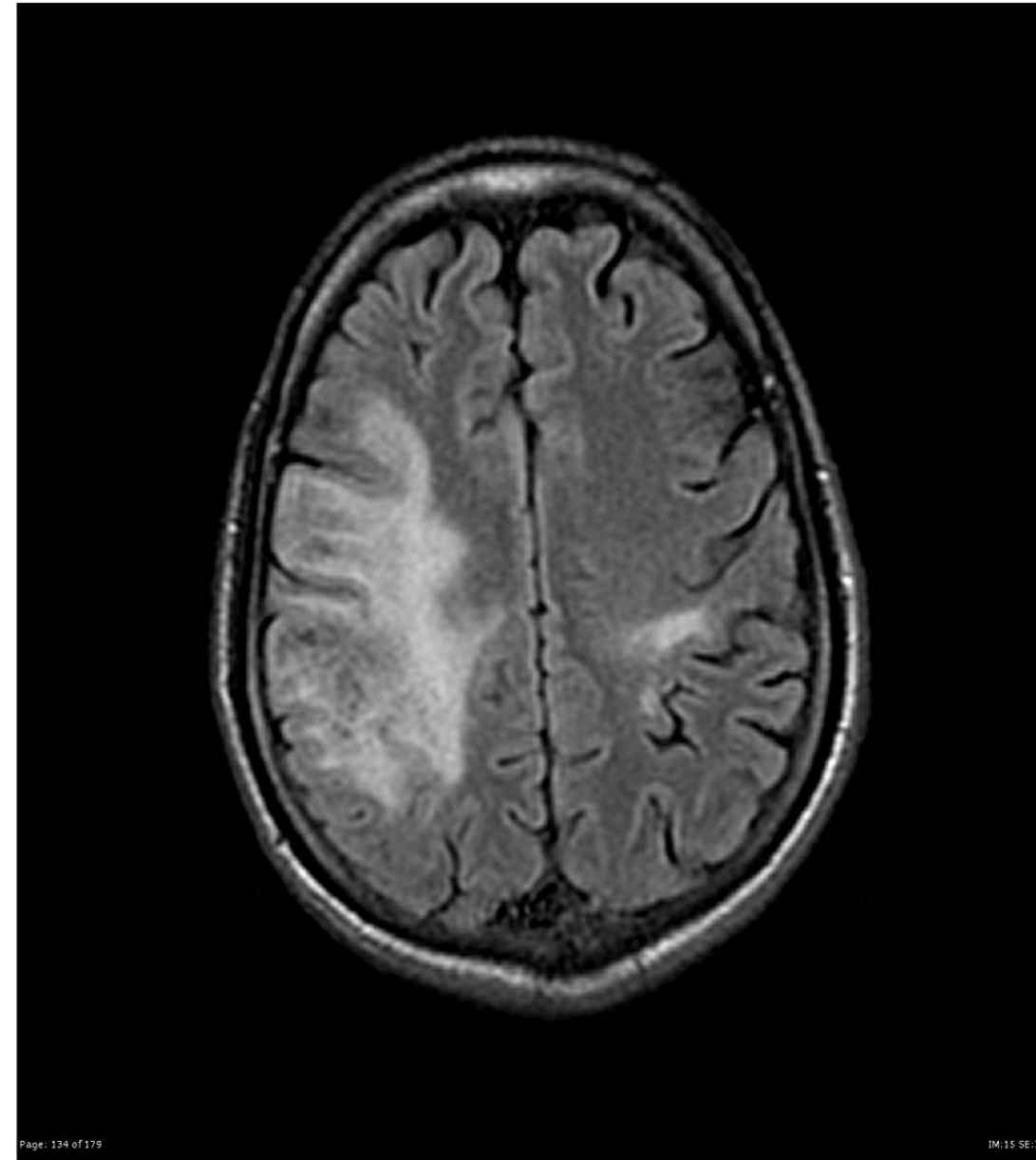
Natalizumab - Tysabri



- Második vonalbeli kezelés, illetve aktívan induló SM-ben első választandó szer is lehet
- Rekombináns, humanizált monoklonális antitest (alpha4-béta1 integrin receptor)
- Megakadályozza a T sejtek központi idegrendszeri migrációját
- Havonta adott intravénás injekció
- Hatékonyság: (az egyik) leghatékonyabb gyógyszer az RR SM kezelésében
- Relapszus ráta csökkentés: ~70%
- Rövid távon a betegek egy csoportja betegség aktivitástól mentes
- Biztonságosság: a natalizumab kezelés növeli a PML kockázatát

PML kockázata natalizumab kezelés esetén

- JC vírus okozza
- Populáció kb. 50%-a fertőződött
- Csak az immun-kompromittált emberekben alakul ki a PML
- Natalizumab kezelés esetén a kockázat becsülhető:
 - JC vírus pozitivitás
 - Korábbi immunszuppresszáns kezelés
 - Natalizumab kezelés tartama
 - JCV antitest titer alapján
- Natalizumab kezelés fokozott monitorozást, kockázat becslést igényel



Második vonalbeli kezelések

Fingolimod - Gilenya

- Az első orális készítmény volt az RR SM kezelésében (2010)
- Sphingosin 1 foszfát receptor modulátor
 - T sejtek szubpopulációja szekvesztrálódik a nyirokcsomókban
 - Surveillance megtartott marad
- Hatékonyság: relapszus ráta csökkentése ~50%
- Betegség aktivitást rövid távon gátolja
- Mellékhatás
 - kardiális (beállításkor, átmeneti) (Gilenya kezelés mellett is közöltek PML-t)
 - májenzim emelkedés
 - abszolút limfocita számot tartósan, jelentősen csökkenti (jelentősége?)
 - macula ödéma
 - VZV fertőzések (immunizálás)

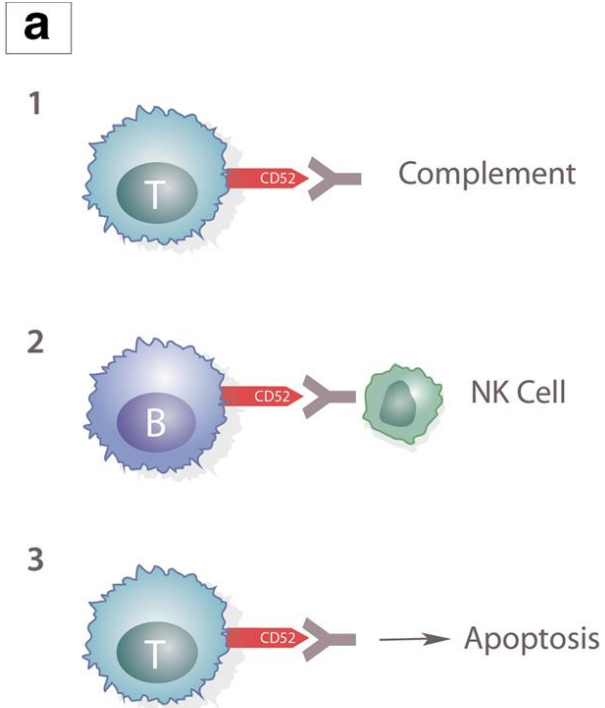
Második vonalbeli kezelések

Alemtuzumab - Lemtrada

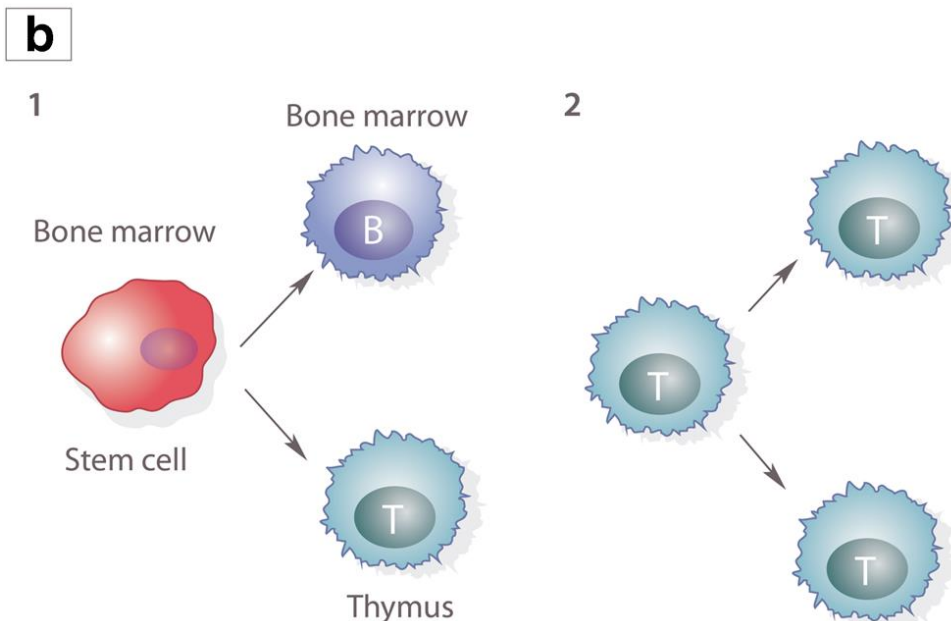
- Monoklonális antitest a CD52 ellen (T és B sejt felszíni marker)
 - Limfociták gyors és tartós depléciója
 - Limfocita „pool” megmarad: az immunrendszer „újraindul”
 - Természetes immunválasz nem érintett
- Egy infúzió/év
- Head to head klinikai vizsgálat β -INF-nal
 - Relapszus ráta ~0,2/év
 - Két évig a betegek 70%-a relapszus mentes
 - Két évig ~35% betegség aktivitás mentes

Alemtuzumab hatásmechanizmus

Alemtuzumab kezelés



Rekonstitúció



Második vonalbeli kezelések Alemtuzumab - Lemtrada

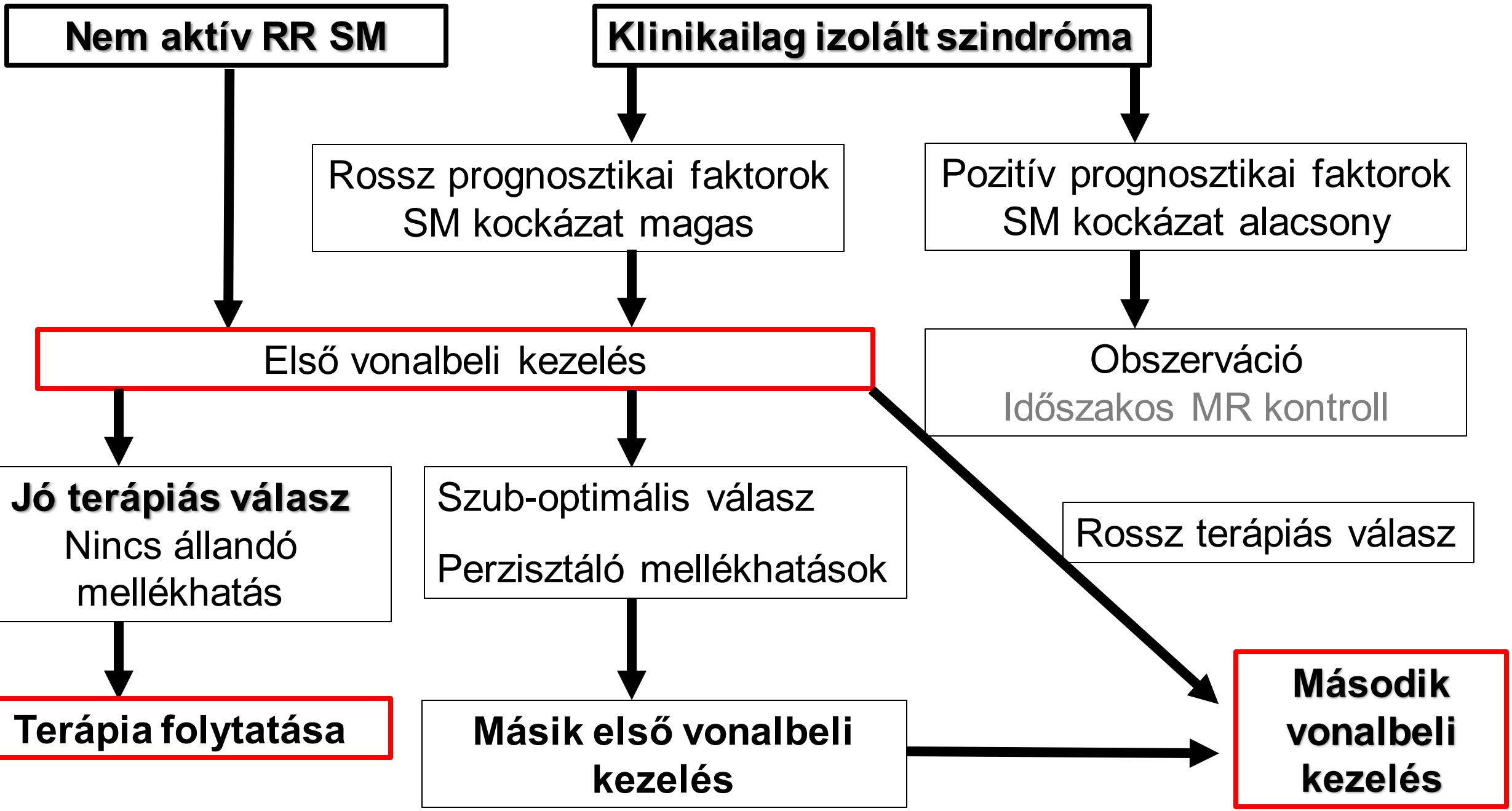
- Monoklonális antitest a CD52 ellen (T és B sejt felszíni marker)
 - Limfociták gyors és tartós depléciója
 - Limfocita „pool” megmarad: az immunrendszer „újraindul”
 - Természetes immunválasz nem érintett
- Évenként adott infúzió
- Head to head klinikai vizsgálat β -INF-nal
 - Relapszus ráta $\sim 0,2/\text{év}$
 - Két évig a betegek 70%-a relapszus mentes
 - Két évig $\sim 35\%$ betegség aktivitás mentes

Második vonalbeli kezelések

Alemtuzumab - Lemtrada

Biztonságosság – mellékhatások

- Fertőzések (légúti, húgyúti, herpes, influenza)
 - profilaktikus acyclovir terápia javasolt
 - Melanoma
 - Limfoproliferatív kórképek
- Másodlagos autoimmunitás
 - Pajzsmirigy (leggyakoribb)
 - Immun thrombocytopenia
 - Immunmediált nephropathia
- Malignitás kockázata emelkedett (?)
 - Pajzsmirigy



Nem aktív RR SM

Klinikailag izolált szindróma

Rossz prognosztikai faktorok
SM kockázat magas

Pozitív prognosztikai faktorok
SM kockázat alacsony

Első vonalbeli kezelés

Obszerváció
Időszakos MR kontroll

Jó terápiás válasz
Nincs állandó
mellékhatás

Szub-optimális válasz
Perzisztáló mellékhatások

Rossz terápiás válasz

Terápia folytatása

**Másik első vonalbeli
kezelés**

**Második
vonalbeli
kezelés**

**Agresszív klinikai
indulású sclerosis
multiplex**

**Nem agresszív klinikai indulású, de
kifejezetten rossz radiológiai prognózisú
sclerosis multiplex**

Második vonalbeli kezelés

**Kockázat felmérés,
előny/kockázat értékelése**

**JCV negatív/
alacsony
titer:
natalizumab**

**JCV pozitív/
magas titer:
fingolimod**

**JCV-től
függetlenül:
alemtuzumab**

Köszönöm a figyelmet!