



Stwardnienie rozsiane – choroba XXI wieku. Epidemiologia, diagnostyka i leczenie w świetle badań klinicznych

Jacek Staszewski
Klinika Neurologiczna WIM, Warszawa

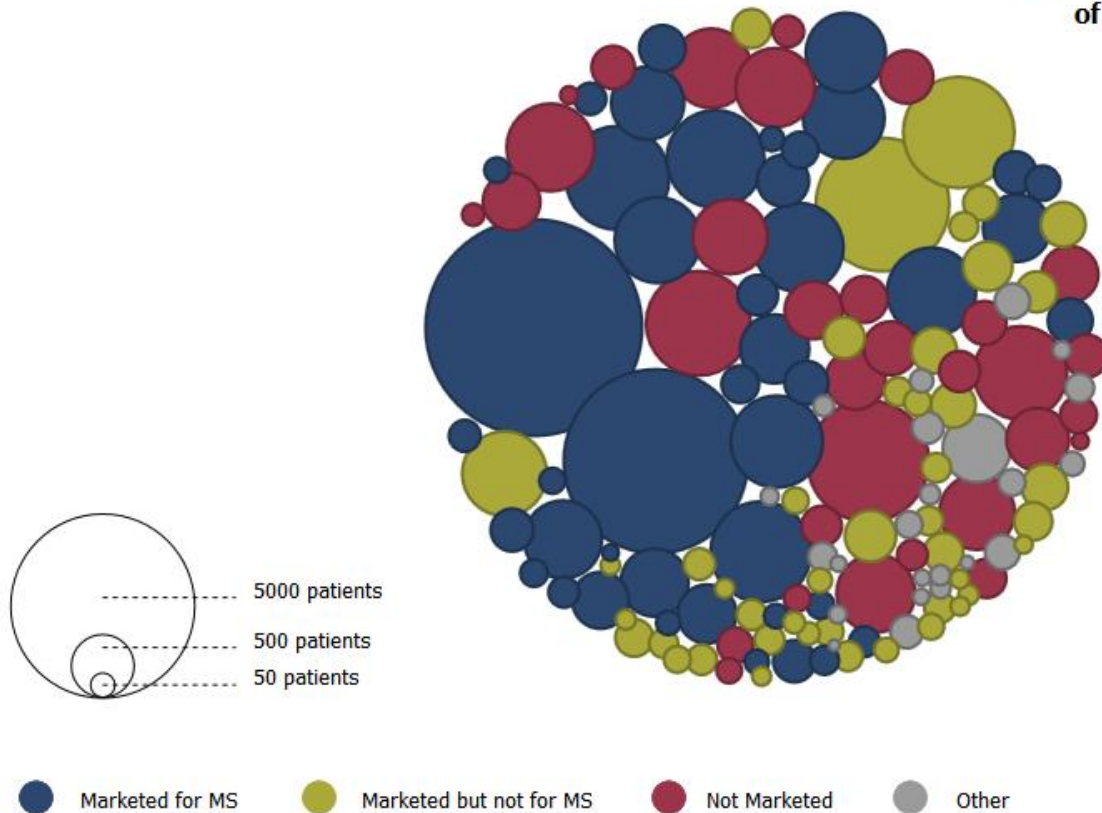
Stwardnienie rozsiane – choroba XXI wieku

- Postępujący wzrost zapadalności
- Najczęstsza ch.neurologiczna młodych dorosłych
- Główna przyczyna niesprawności i hospitalizacji neurologicznych <40 rż
- Jedna z nielicznych chorób neurologicznych w których jest możliwe uzyskanie korzystnego wyniku leczenia



SM – choroba XXI wieku

142 ongoing clinical trials in MS
with a targeted total sample size
of **55758 patients.**

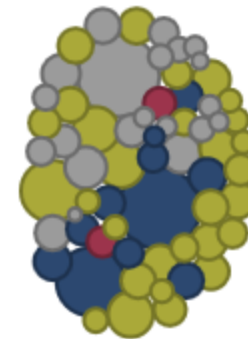
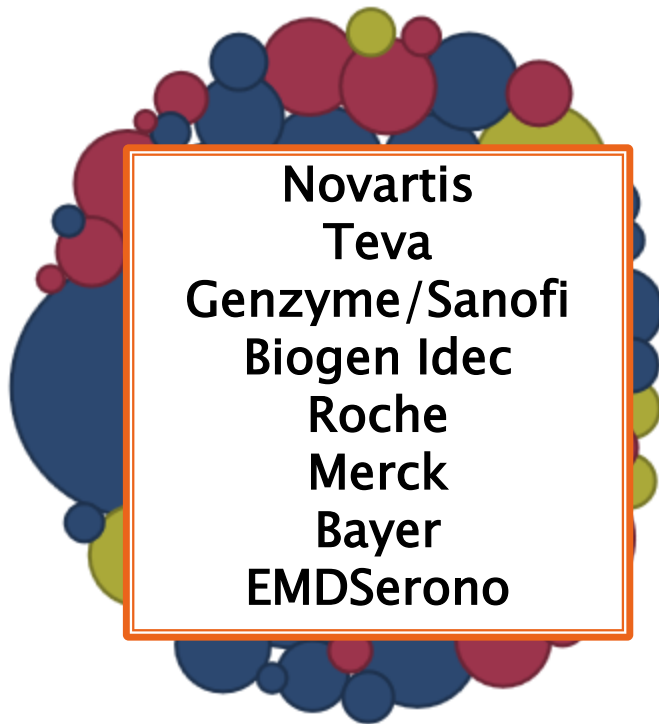


SM – choroba XXI wieku

Top10 Pharma
N=45174, 62 trials

Biotech
N=5056, 17 trials

Academics
N=5528, 63 trials



Co to jest stwardnienie rozsiane?

SM (sclerosis multiplex)

Przewlekła choroba wywołana specyficznym dla układu nerwowego zaburzeniem autoimmunologicznym powodującym wieloogniskową i postępującą demielinizację OUN z rozszianymi objawami neurologicznymi



Stwardnienie rozsiane

SM dotyczy centralnego układu nerwowego: mózgu i rdzenia.

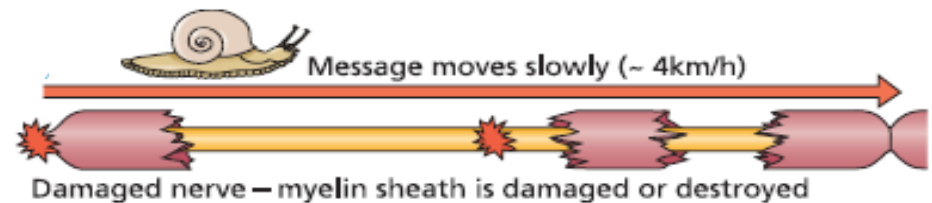
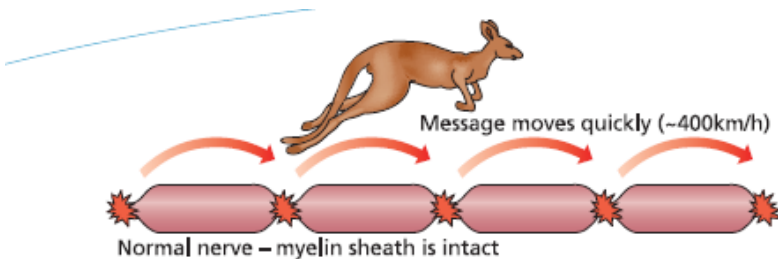
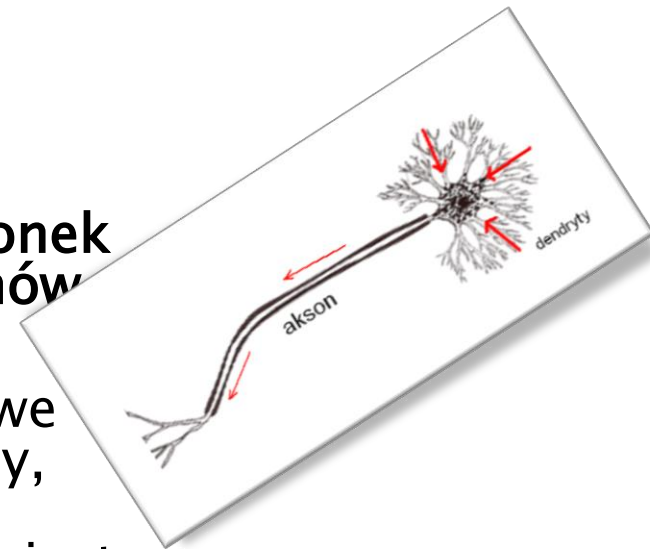
Rozsiane ogniska demielinizacji umiejscowionymi w różnych miejscach CUN, dlatego też choroba daje różnorakie dolegliwości w zależności od tego, które włókna są uszkodzone.



Patofizjologia

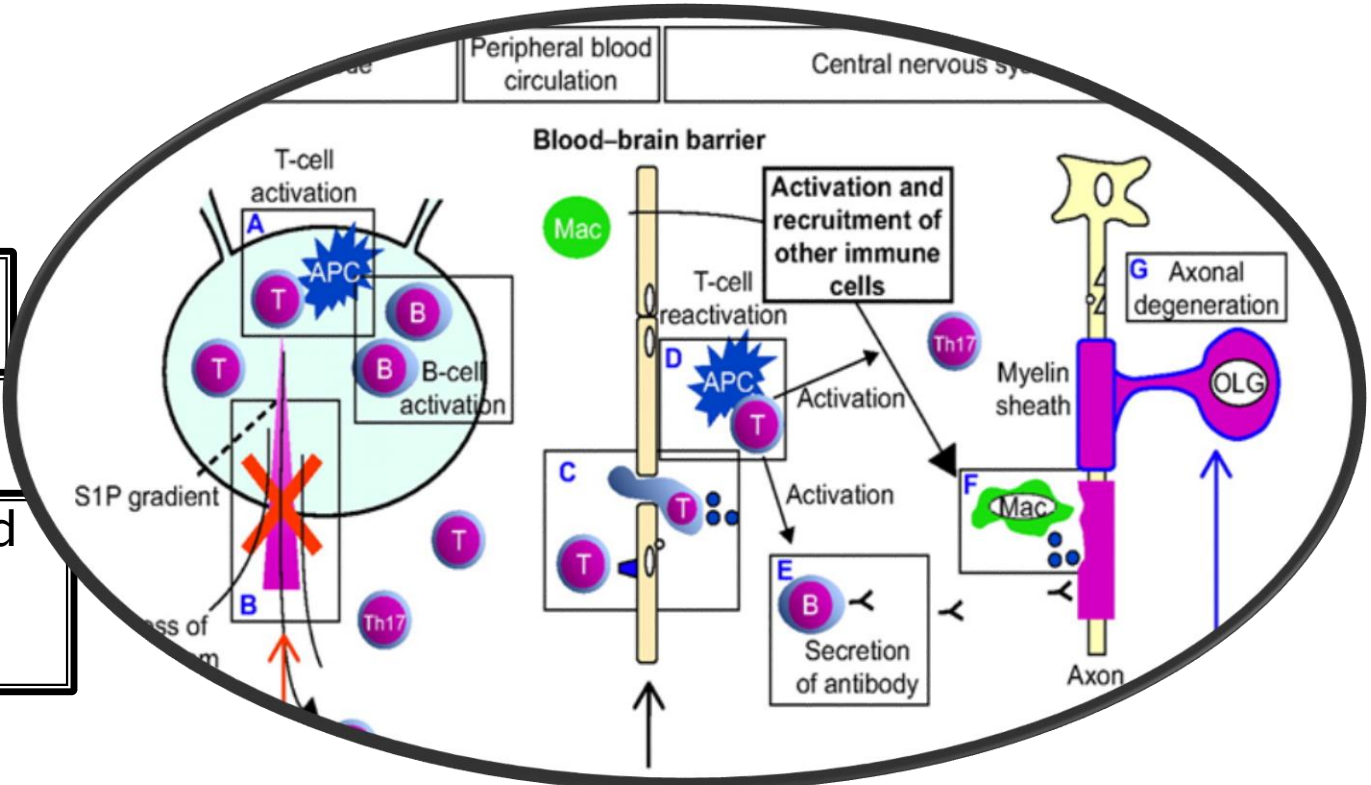
Bezpośrednią przyczyną jest uszkodzenie osłonek mielinowych aksonów ale także samych aksonów

Zmiany w mielinie, osłaniającej włókna nerwowe podobnie jak izolacja osłania kabel elektryczny, powodują, że bieg sygnałów i impulsów przesyłanych z mózgu do różnych części ciała jest zakłócony i zwolniony.



Patogeneza

- Czynniki genetyczne
- Czynniki środowiskowe
- Infekcja wirusowa
- Liposacharyd błony bakteryjnej



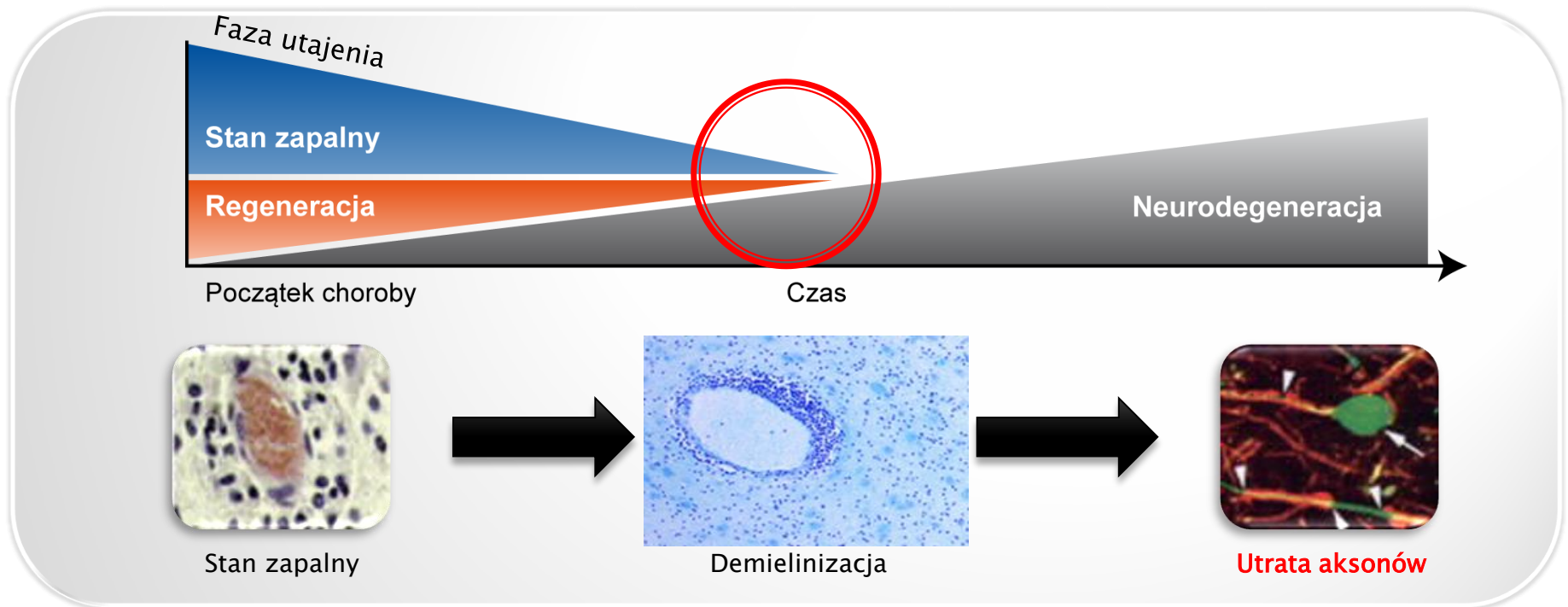
Kaskada następujących po sobie zjawisk immunologicznych:

aktywacji limfocytów T

migracja komórek przez B-K-M → faza sekrecji cytokin (NO, MMP,GT) ← Lt.B

reakcja zapalna → uszkodzenie osłonki mielinowej, oligodendrocytów, aksonów przez leukocyty

Patofizjologia SM



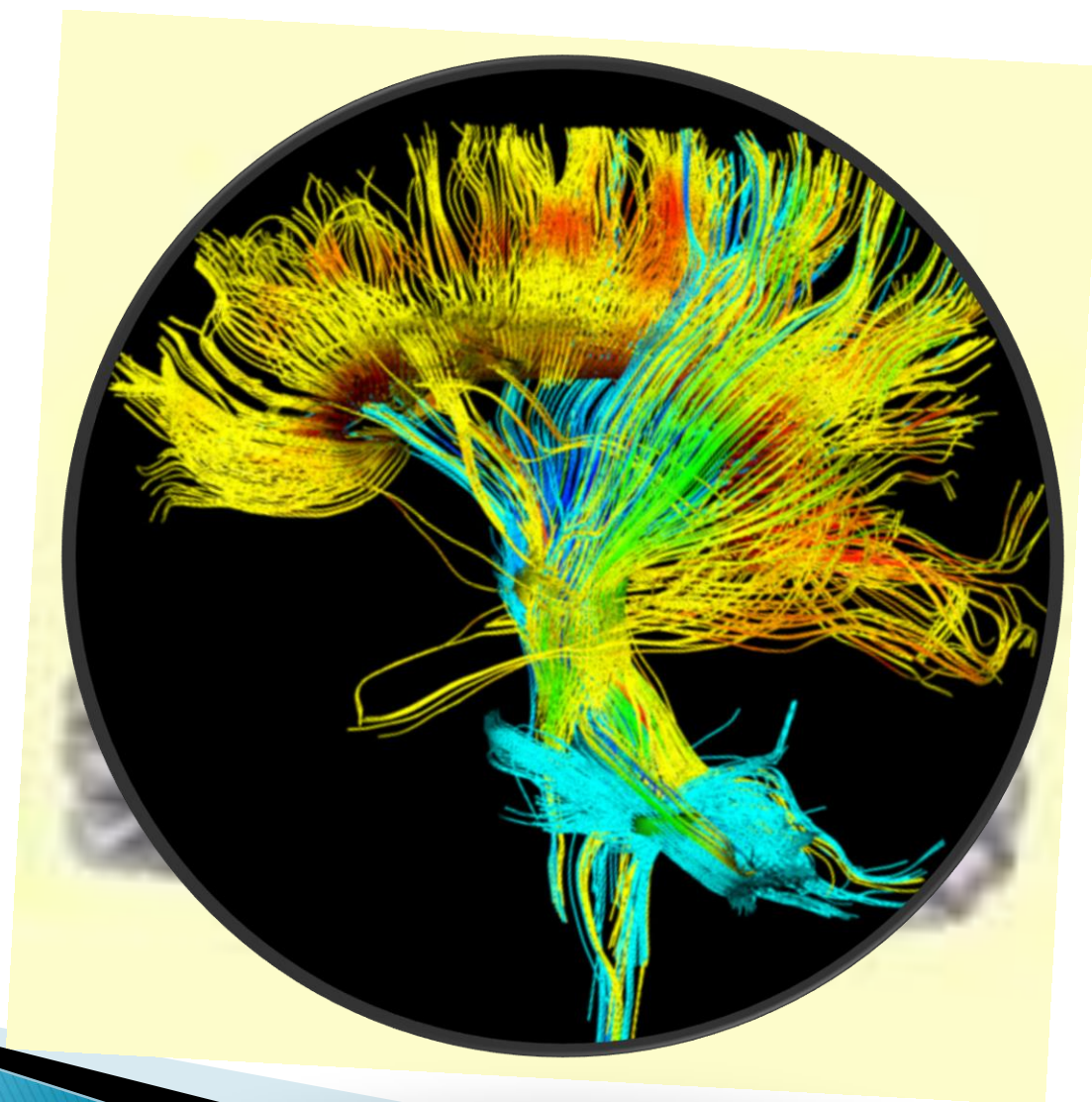
Do uszkodzenia komórek nerwowych dochodzi w procesach: zapalnym i neurodegeneracyjnym.

Rzuty choroby (*relapses*) powstają w wyniku nowych ognisk zapalnych.

Remisje (*remissions*) = wygaśnięcie procesu zapalenia.

Postęp niesprawności jest determinowany **NIEODWRACALNĄ** utratą aksonów i bliznowaceniem (*stwardnieniem* | *sclerosis*)

Lokalizacja uszkodzeń: istota biała



SM: Obraz choroby

„Miałam uczucie kłucia w nogach i rękach. Wrażenie jakby nogi spały przez całą dobę”

„Żyłam od niedzieli do niedzieli. Byłam zawsze zmęczona, zastanawiałam się, co ze mną jest nie tak.”

Pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej u ludzi młodych w 20–30 roku życia, częściej u kobiet.



Objawy osiowe

Utrata, zaburzenia widzenia: utrudnienie widzenia barw, ból przy ruchach gałki ocznej, podwójne widzenie, oczopląs

Oslabienie lub utrata siły mięśni: niedowłady rąk i nóg, obu kończyn lub pojedynczej kończyny

Zaburzenia czucia (drętwienie, mrowienie, utrata czucia bólu, dotyku, temperatury)

Zaburzenia równowagi lub zawroty głowy

Przewlekłe zmęczenie

Ból, spastyczność

Objaw Lhermitte'a

Drżenie, kłopoty z koordynacją ruchów

Lęk, depresja, zmiany nastroju

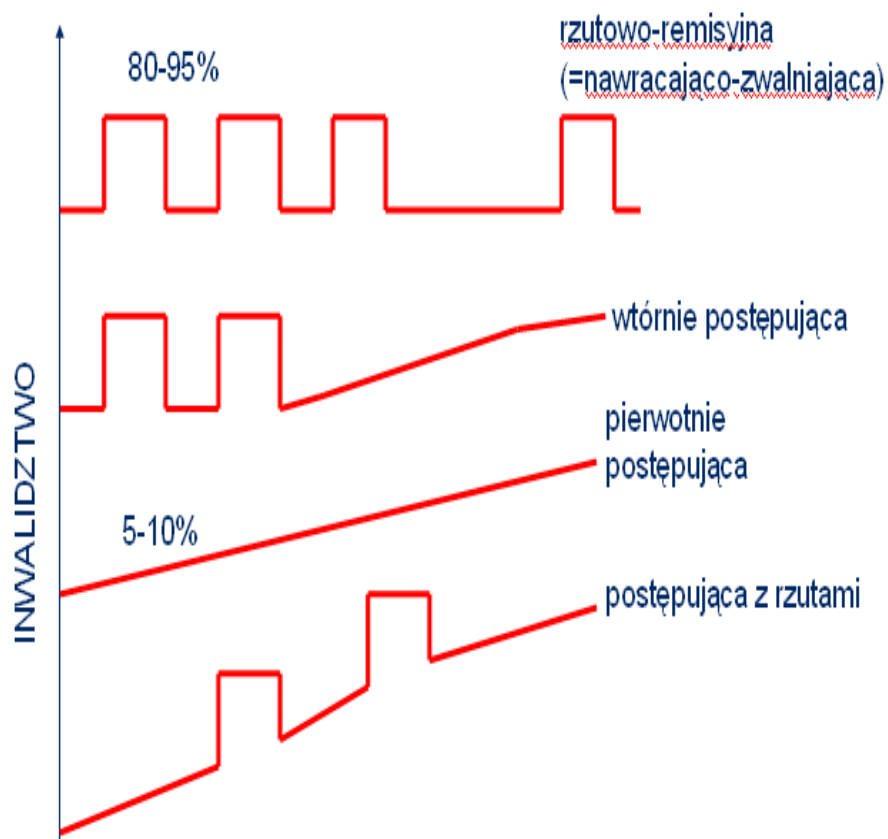
Problemy poznawcze – kłopoty z pamięcią i koncentracją

Problemy z mową – mowa zamazana (dyzartria), mowa skandowana

Problemy seksualne – obniżenie libido, zaburzenia erekcji



Przebieg kliniczny SM



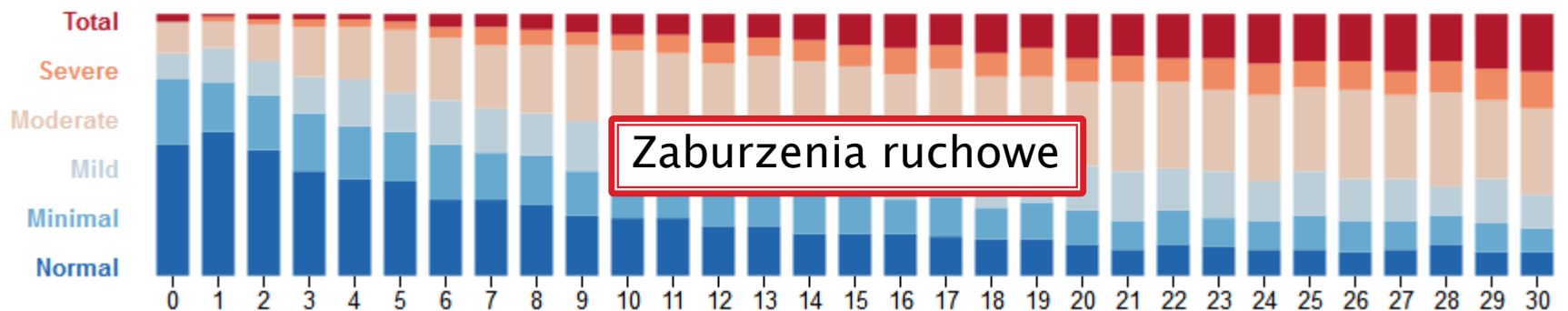
Postać rzutowo-remisyjna: (*relapsing-remitting*) okresowe pojawianie się objawów neurologicznych (rzutów), po których następuje poprawa przywracająca prawidłowy stan neurologiczny

Postać wtórnie postępująca (*secondary progressive*): z upływem lat dochodzi do narastania niesprawności

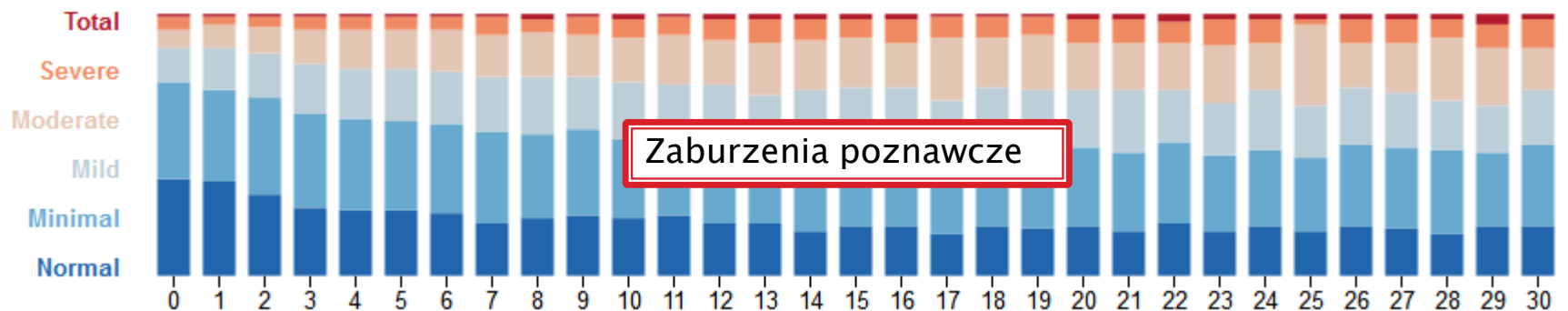
Postać pierwotnie postępująca (*primary progressive*): nie występują w niej wyraźne rzuty, od początku objawy neurologiczne i wynikająca z tego niesprawność ciągle narastają

Postępująca z rzutami (*progressive – relapsing*): od samego początku występują rzuty i stale pogarszający się stan chorego

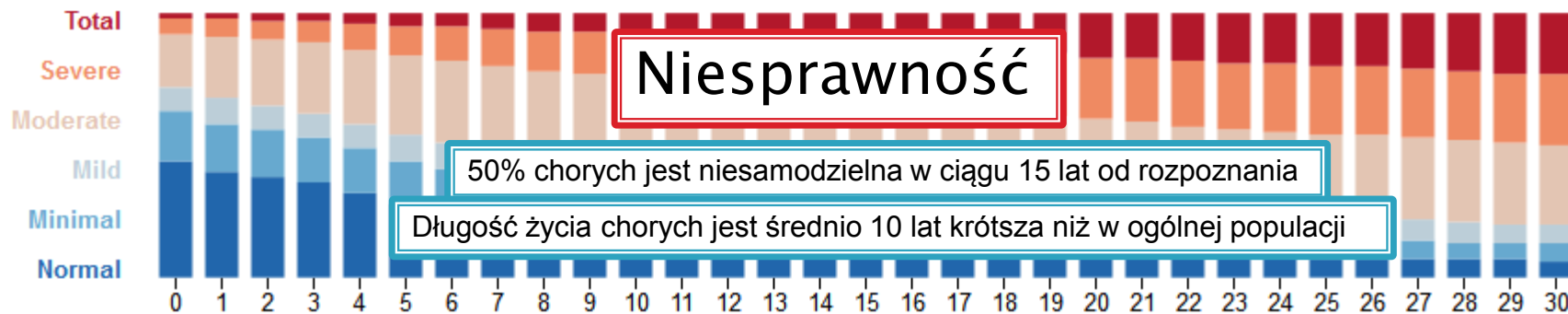
Przebieg



Zaburzenia ruchowe



Zaburzenia poznawcze



Niesprawność

50% chorych jest niesamodzielna w ciągu 15 lat od rozpoznania

Długość życia chorych jest średnio 10 lat krótsza niż w ogólnej populacji

Disease duration in Years

Monitorowanie przebiegu: EDSS

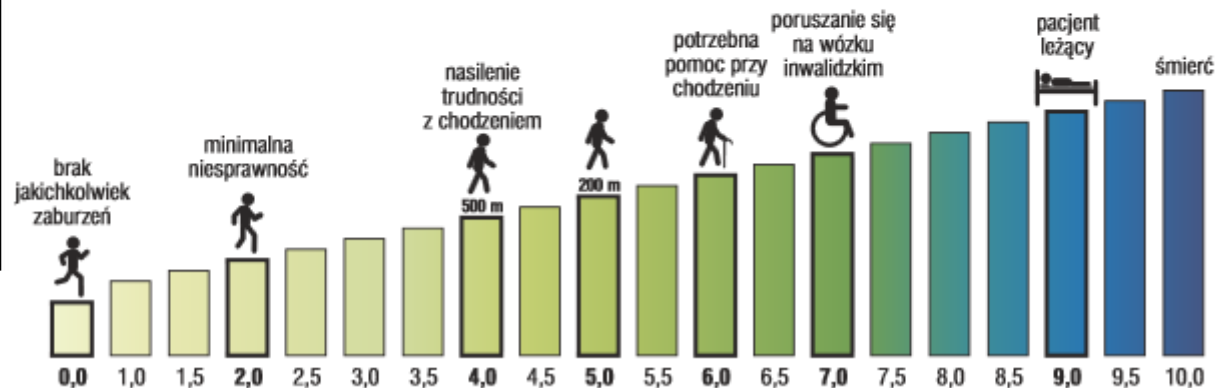
SKRÓCONA WERSJA SKALI KURTZKE'GO

Pacjenci mobilni, nadający się do leczenia ambulatoryjnego	
0.0	Normalny stan neurologiczny.
1.0	Brak widocznych uszkodzeń układu nerwowego, minimalne objawy niewydolności jednego elementu układu funkcjonalnego.
1.5	Brak widocznych uszkodzeń układu nerwowego, minimalne objawy niewydolności więcej niż jednego elementu układu funkcjonalnego.
2.0	Liczne drobne objawy niewydolności jednego elementu układu funkcjonalnego.
2.5	Liczne drobne objawy niewydolności dwóch elementów układu funkcjonalnego.
3.0	Umiarkowana niewydolność układu funkcjonalnego, pacjent w pełni mobilny.
3.5	Umiarkowana niewydolność układu funkcjonalnego i minimalna niewydolność innych układów, pacjent w pełni mobilny.
4.0	Pełna mobilność bez pomocy, pacjent samowystarczalny, potrafi funkcjonować ponad 12 godzin dziennie pomimo poważnych utrudnień, zdolny do przebycia bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów.
4.5	Pełna mobilność bez pomocy, zdolny do funkcjonowania przez cały dzień, może mieć niektóre ograniczenia w utrzymaniu pełnej aktywności, może wymagać minimalnej pomocy, charakterystyczna jest tu poważna niewydolność układu funkcjonalnego, zdolny do przejścia bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów.
Pacjenci nie nadający się do leczenia ambulatoryjnego	
5.0	Zdolny do przebycia bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów, ostra niewydolność układu funkcjonalnego, wystarczająca by uniemożliwić pełną aktywność (np. pracę przez cały dzień w warunkach nieprzystosowanych).
5.5	Zdolny do przebycia bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów, ostra niewydolność układu funkcjonalnego, wystarczająca by uniemożliwić pełną aktywność w ciągu dnia.
6.0	Wymaga nieregularnie jedностromnej pomocy ortopedycznej, aby przejść około 100 metrów.
6.5	Wymaga stałej obustronnej pomocy ortopedycznej, aby przejść 20 metrów.
7.0	Niezdolny, by przejść więcej niż 5 metrów nawet z pomocą, może samodzielnie poruszać się przy pomocy standardowego wózka inwalidzkiego, potrafi funkcjonować około 12 godzin dziennie.
7.5	Niezdolny zrobić więcej, niż kilka kroków, może wymagać pomocy przy poruszaniu się wózkiem inwalidzkim, potrafi samodzielnie obrócić się w łóżku, potrzebuje pomocy przy wchodzeniu i wychodzeniu z wózka, może wymagać wózka elektrycznego.
8.0	Poważnym ograniczeniem jest przechodzenie z łóżka lub krzesła na wózek, może wymagać przebywania w łóżku przez cały dzień, wymaga stałej pomocy.
8.5	Podstawowym ograniczeniem jest przebywanie przez cały dzień w łóżku, aby funkcjonować wymaga całodobowej opieki.
9.0	Pacjent całkowicie bezradny w łóżku, potrafi komunikować się i samodzielnie jeść.
9.5	Pacjent całkowicie bezradny w łóżku, niezdolny, aby skutecznie komunikować się i samodzielnie jeść.
10.0	Zgon

1.0 – pełna sprawność, nieistotne klinicznie odchylenia w badaniu neurologicznym,

3.0 – umiarkowana niesprawność, ale możliwe samodzielne funkcjonowanie,

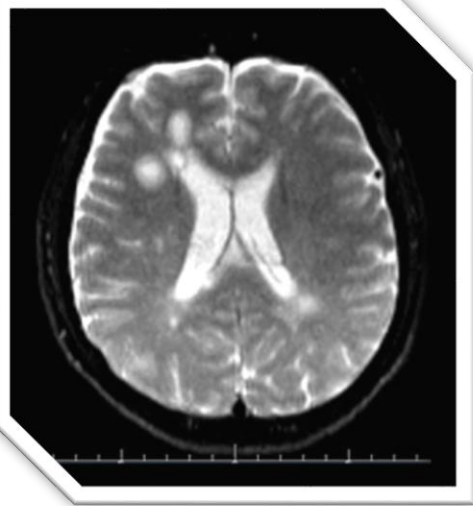
7.0 – brak możliwości chodzenia, konieczność używania wózka inwalidzkiego.



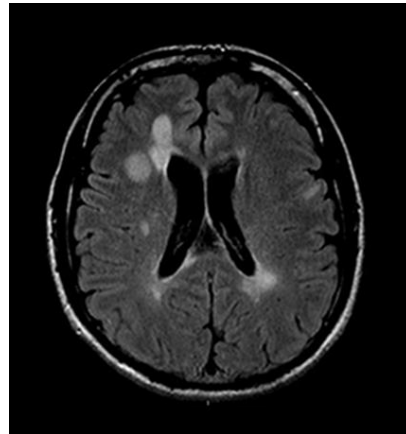
Inne skale oceny

- ▶ 9-Hole Peg Test (9-HPT)
 - ▶ Timed 25-Foot Walk (T25-FW)
 - ▶ Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)
 - ▶ Ambulation Index (AI)
 - ▶ Bladder Control Scale (BLCS)
 - ▶ Bowel Control Scale (BWCS)
 - ▶ Disease Steps (DS)
 - ▶ Functional Systems Scores (FSS) and Expanded Disability Status Scale (EDSS)
 - ▶ Health Status Questionnaire (SF-36)
 - ▶ Impact of Visual Impairment Scale (IVIS)
 - ▶ Mental Health Inventory (MHI)
 - ▶ Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)
 - ▶ MOS Modified Social Support Survey (MSSS)
 - ▶ MOS Pain Effects Scale (PES)
 - ▶ Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)
 - ▶ Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54)
 - ▶ Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)
 - ▶ Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)
 - ▶ Sexual Satisfaction Scale (SSS)
- MS Functional Composite (MSFC)**

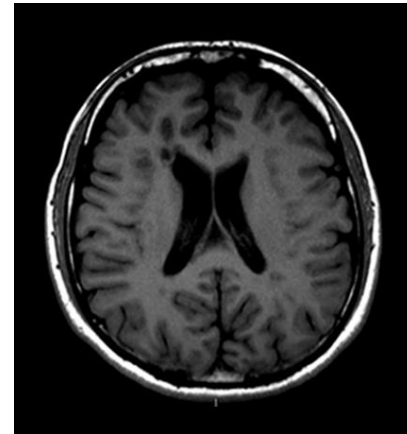
Typowy obraz SM w MRI



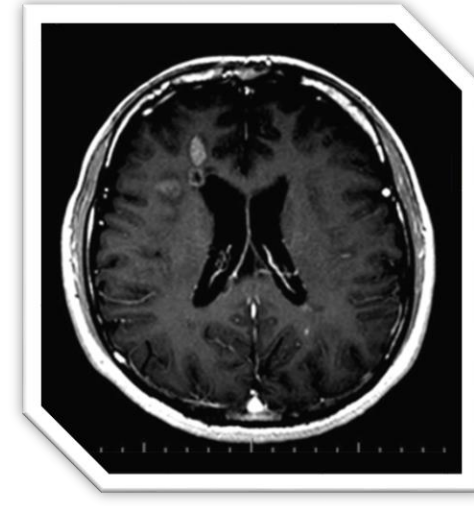
obraz T2-zależny



obraz FLAIR



obraz T1-zależny



obraz T1-zależny
z kontrastem

FAZA OSTRA – T2, „świeże” ogniska demielinizacji, zmiany GD(+)

FAZA PODOSTRA – demielinizacja–remielinizacja
↓ liczby i objętości zmian T2, ↑ ognisk T1

FAZA PRZEWLEKŁA – T2 utrwalone zmiany
– T1 „przewlekłe” czarne dziury

Obraz SM w MRI: Zmiany rdzeniowe



90% chorych

5% chorych na SM nie ma zmian w mózgowiu ale ma zmiany rdzeniowe

30-40% chorych z CIS ma zmiany asymptomatyczne w rdzeniu

LOKALIZACJA

odcinek szyjny
odcinek piersiowy

WIELKOŚĆ

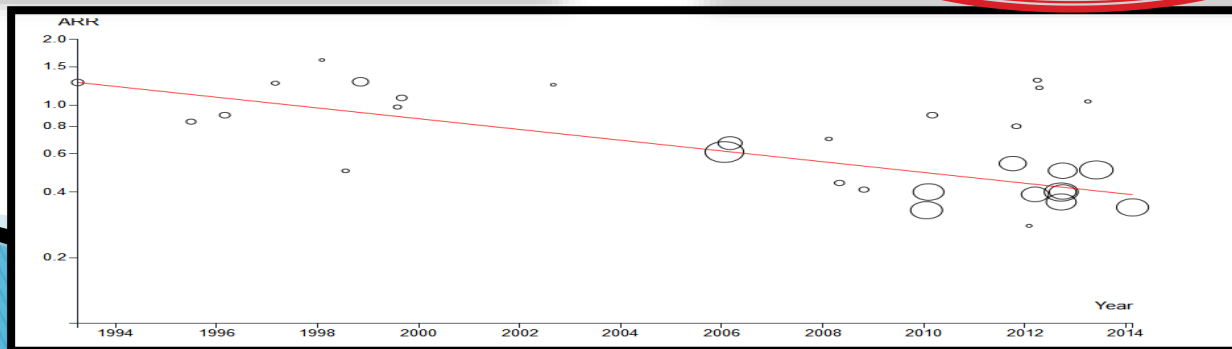
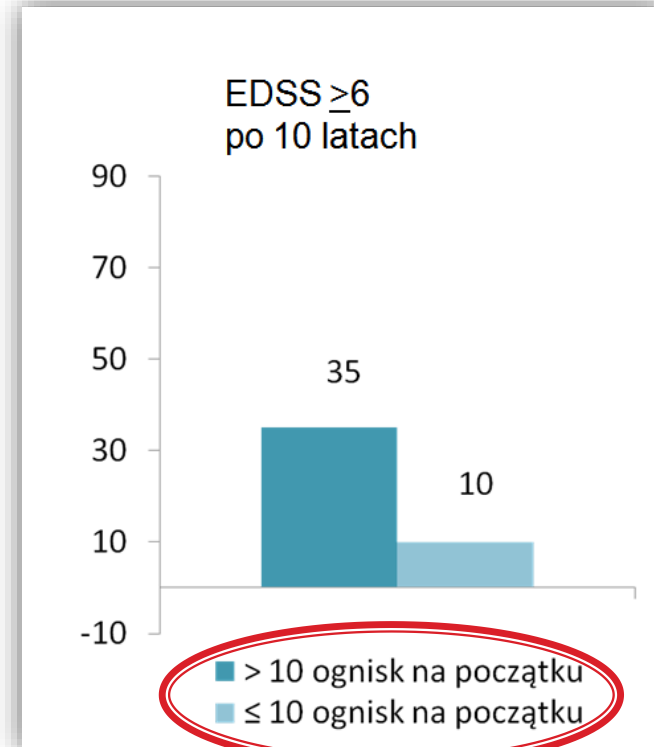
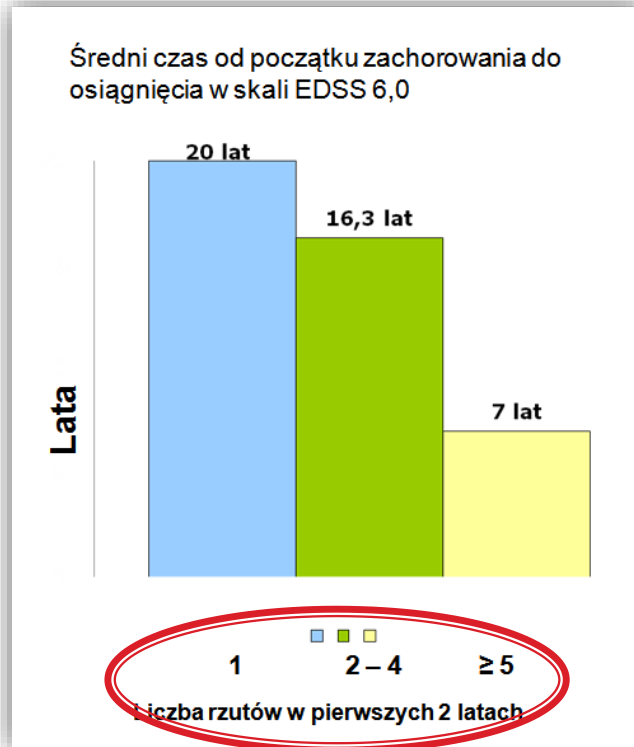
1-2 segmenty rdzenia

KSZTAŁT

owalne, okrągłe

Rzuty choroby

- nowe objawy neurologiczne utrzymujące się >24h, \Leftrightarrow 1 mc)
- pseudorzuty: infekcja, stany gorączkowe

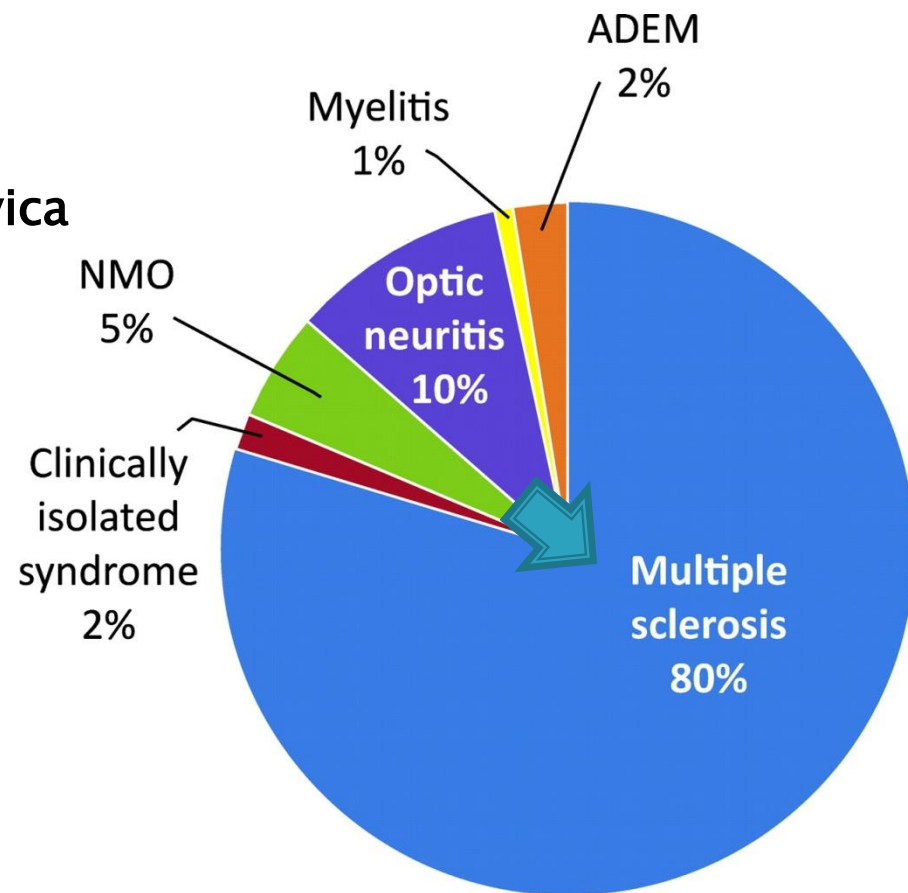


Czynniki prognostyczne

Czynnik prognostyczny	Dobre rokowanie	Niepomyślne rokowanie
Płeć	Kobieta	Mężczyzna
Wiek zachorowania	Poniżej 25 lat	Powyżej 40 lat
Objawy początkowe	Czuciowe	Ruchowe
Przebieg kliniczny	Rzutowy	Przewlekłe postępujący
Czas do osiągnięcia 3 pkt w skali EDSS	Długi	Krótki
Częstość rzutów w ciągu pierwszych 3 lat	Niska	Wysoka
Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - MRI (liczba, objętość i aktywność ognisk, zanik mózgu)	Powolna progresja zmian	Szybko postępująca progresja zmian

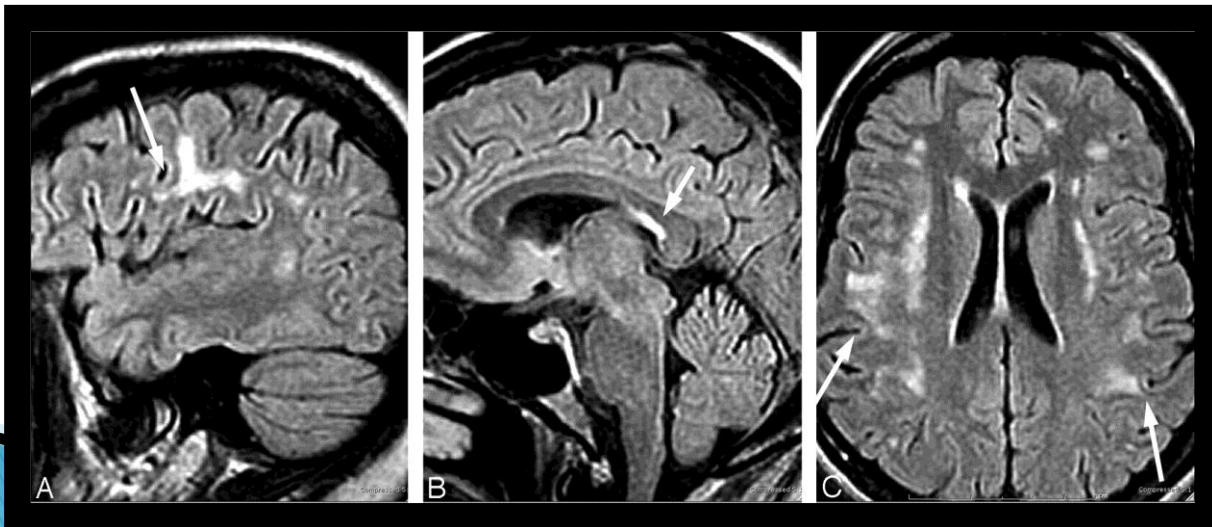
Choroby ze spektrum SM

- pozagałkowe zapalenie n. II
- CIS – izolowany zespół kliniczny
- neuromielitis optica (NMO) – ch.Devica



Różnicowanie

- inne choroby demielinizacyjne (toczeń, vasculitis, ch.Sjogrena)
- inne choroby autoimmunologiczne (sarkoidoza)
- neuroborelioza
- choroby naczyniowe OUN
- choroby metaboliczne (↓ wit.B12)
- choroby nowotworowe



Kryteria rozpoznania

BRAK JEDNEGO TESTU

WYWIAD

BADANIE PRZEDMIOTOWE

BADANIA DODATKOWE

Kryteria rozpoznania

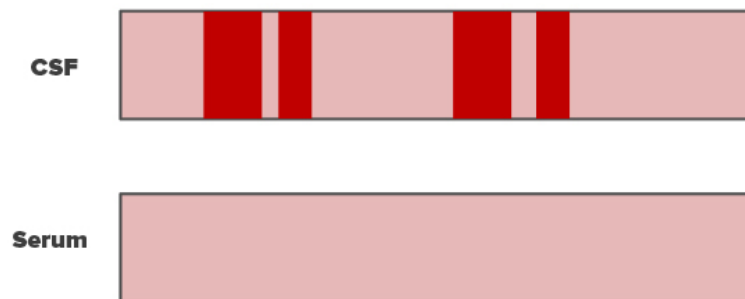
Kryteria McDonalda (2010r)

Objawy rozsiane w czasie : dwa lub więcej rzutów

Rozsiane w przestrzeni: dwa lub więcej objawów (2 różne obszary OUN)

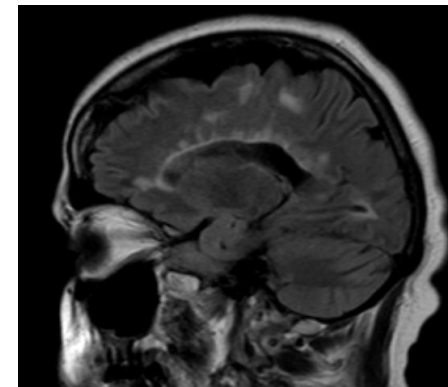
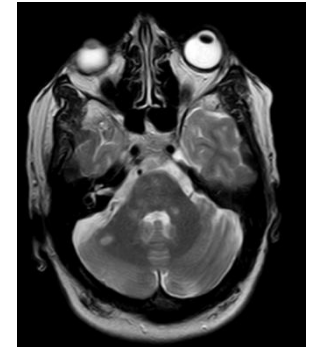
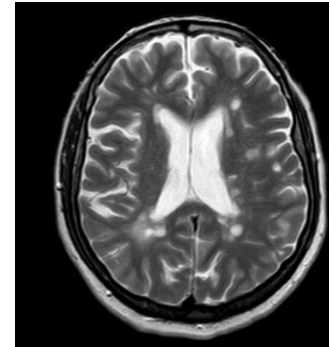
Badania pomocnicze:

- ▶ WPW
- ▶ badanie okulistyczne
- ▶ PMR
- ▶ prążki oligoklonalne



Kryteria McDonalda 2010

	2010
Rozsianie w przestrzeni (DIS)	≥ 1 zmian T2 w 2 typowych lokalizacjach: przykomorowo, <u>podkomorowo</u> , podnamiotowo, zmiany rdzeniowe
Rozsianie w czasie (DIS)	asymptomatyczna zmiana Gd+ i zmiana w T2 w dowolnym czasie po rzucie
	nowe zmiany na T2 i/lub Gd+ w kolejnym badaniu MRI w dowolnym czasie



Kryteria rozpoznania RRSM i PPSM

2 lub więcej rzutów = 2 lub więcej
obiektywnych objawów klinicznych

SM

Rozsianie w przestrzeni, wykazane przez:

- * MRI lub
- * oczekiwanie na drugi rzut

2 lub więcej rzutów
* 1 obiektywny objaw kliniczny

Rozsianie w czasie, wykazane przez:

- * MRI lub
- * oczekiwanie na drugi rzut

1 rzut
* 2 lub więcej obiektywnych objawów
klinicznych

Rozsianie w przestrzeni i czasie
lub
oczekiwanie na drugi rzut

* 1 rzut
* 1 obiektywny objaw kliniczny

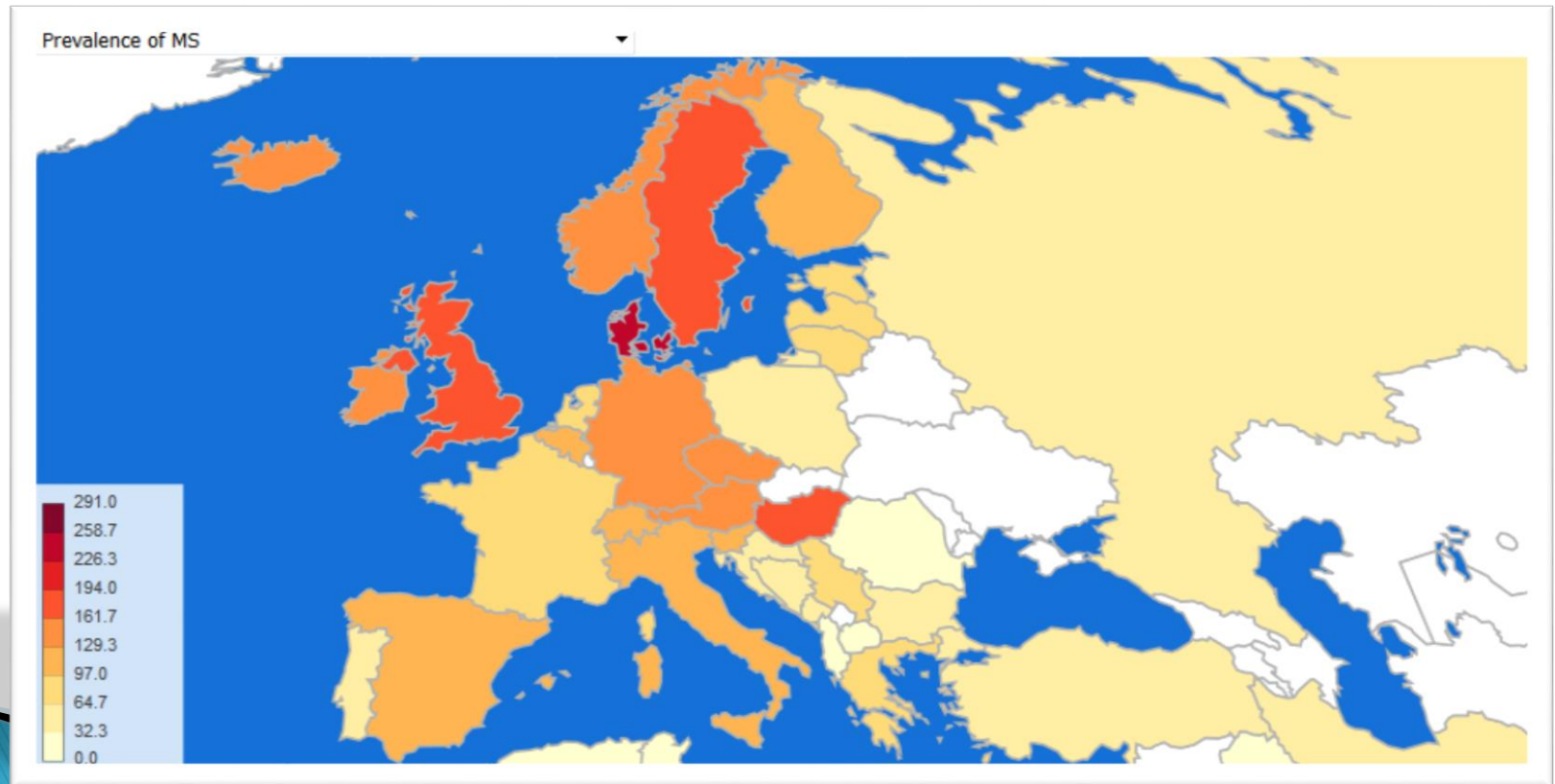
Stwardnienie rozsiane
Możliwe stwardnienie rozsiane
Nie spełniające kryteriów SM

Czułość: 77%
Swoistość: 92%

SM: epidemiologia

Na całym świecie 2,3 mln osób choruje na SM

- ▶ Charakterystyczne geograficzne rozprzestrzenienie choroby. Najwyższa zapadalność w północnych populacjach europejskich, najniższa w Japonii
- ▶ Chorobowość 15–200/100 000 osób



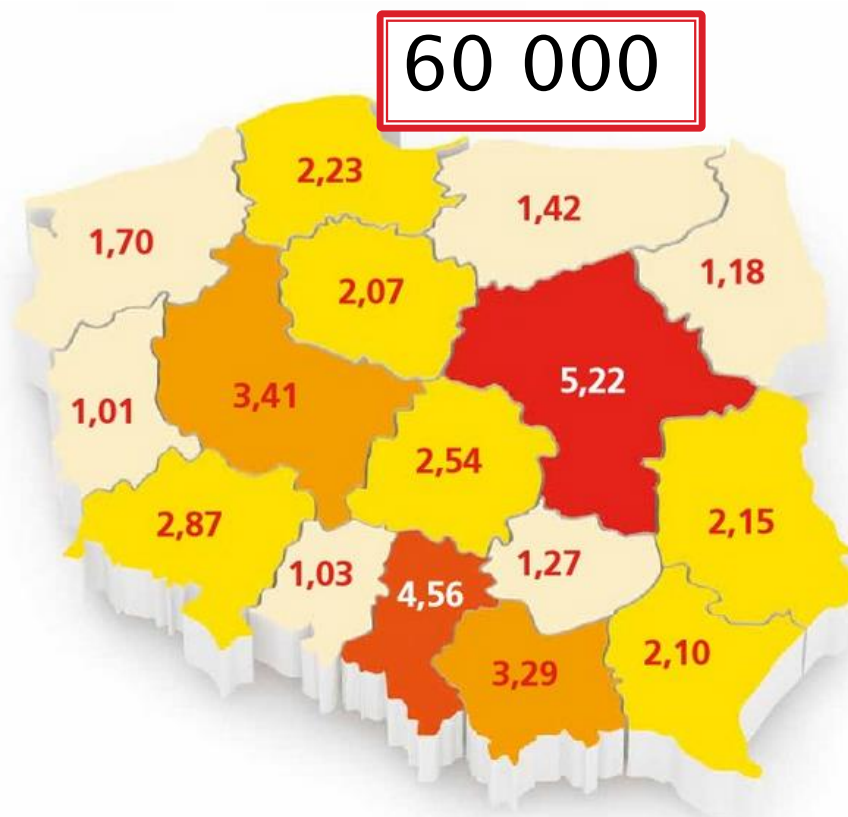
Epidemiologia SM w Polsce

- zapadalność w Polsce wynosi od 45–92/100 000
- 2000 nowych zachorowań rocznie

Liczba pacjentów z SM (tys.):

(najwięcej):

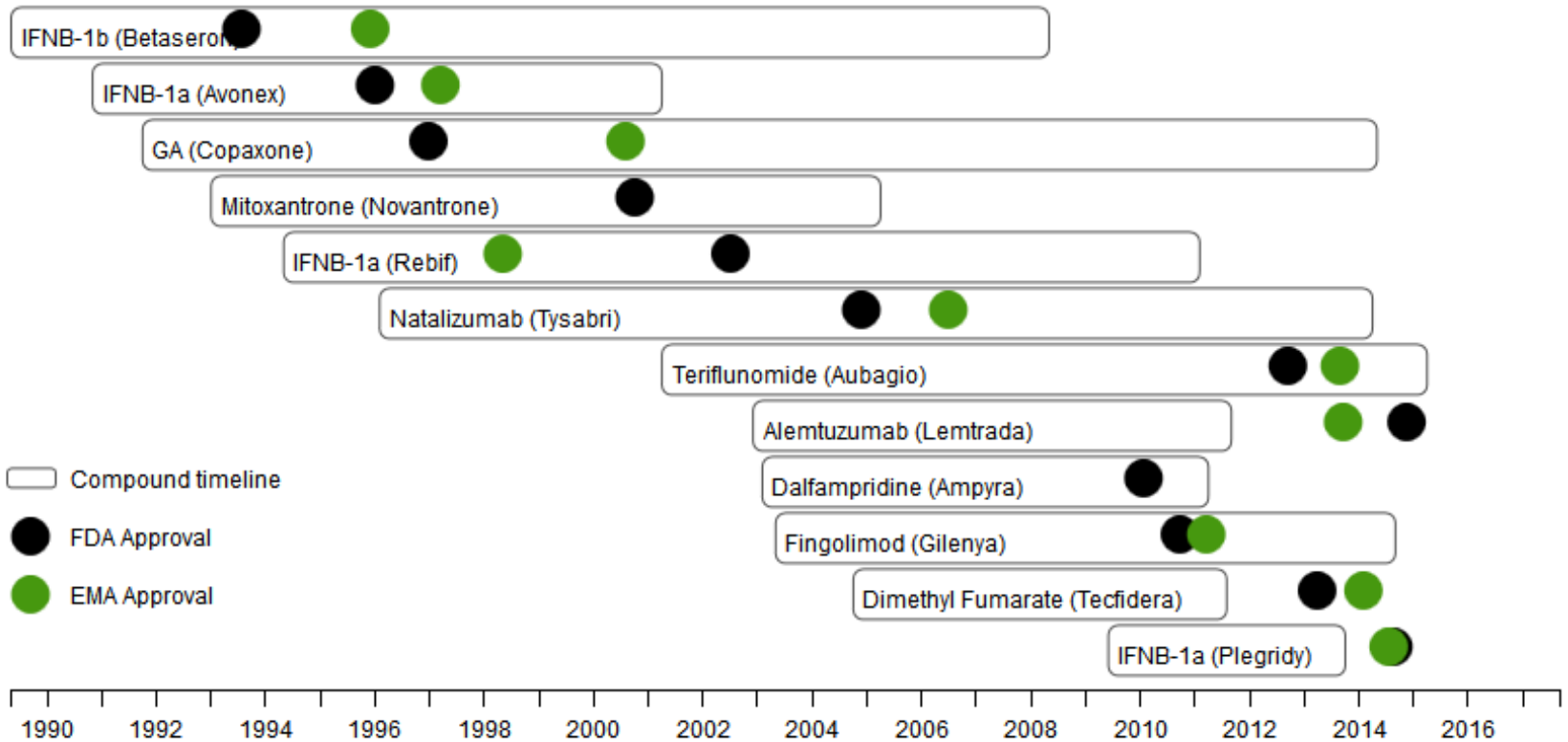
1. mazowieckie	5,22
2. śląskie	4,56
3. wielkopolskie	3,41
4. małopolskie	3,29
5. dolnośląskie	2,87



Leczenie immunomodulujące

Overview | Alemtuzumab | Dalfampridine | Dimethyl Fumarate | Fingolimod | Glatiramer Acetate | IFNB-1b

IFNB-1a (Rebif) | IFNB-1a (Plegridy) | IFNB-1a (Avonex) | Mitoxantrone | Natalizumab | Teriflunomide



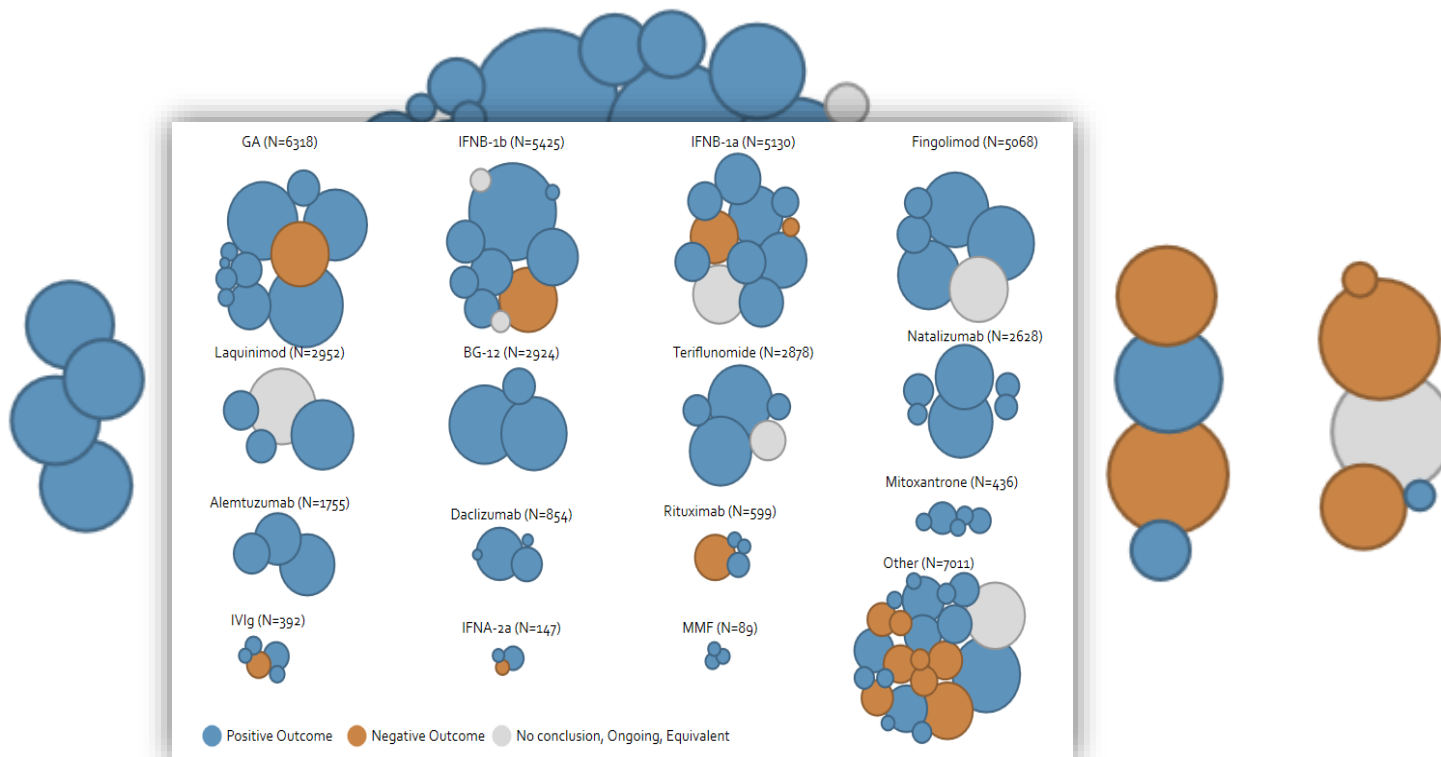
Badania kliniczne w SM

CIS
(N=1849, 4 trials)

RRMS
(N=37852, 93 trials)

SPMS
(N=2469, 4 trials)

PPMS
(N=2436, 5 trials)

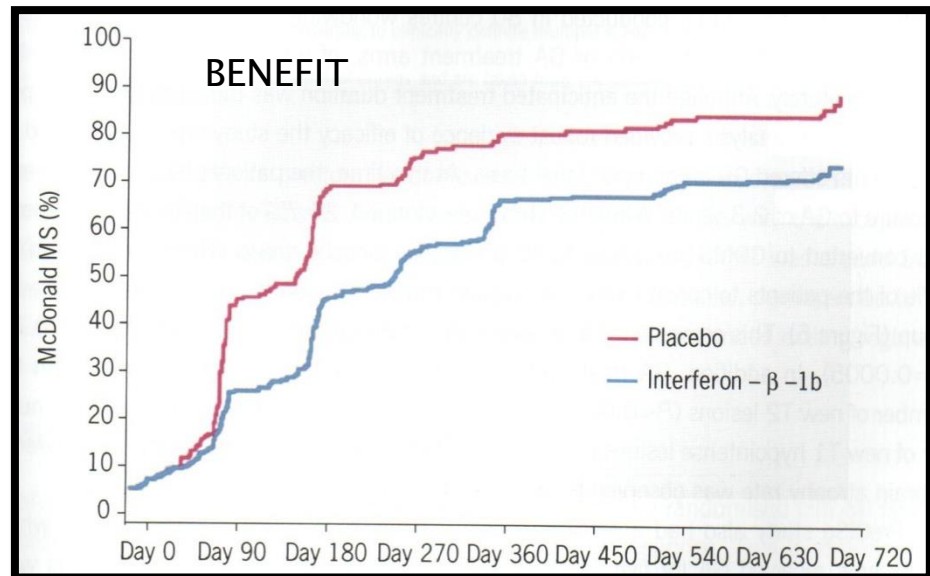
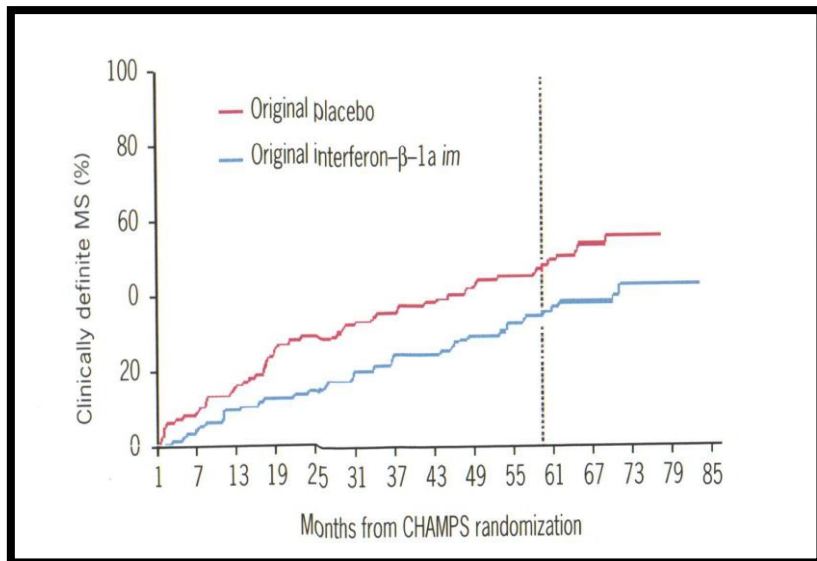


● Positive Outcome
 ● Negative Outcome
 ● No conclusion, Ongoing, Equivalent

Spowolnienie postępu choroby: CIS – RRMS

INTERFERONY

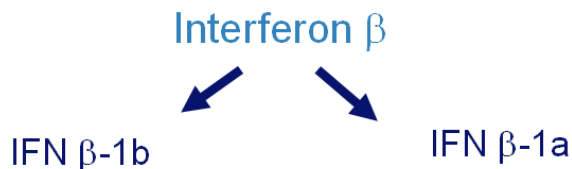
↓ endogennego interferonu gamma, mediatora procesu zapalnego



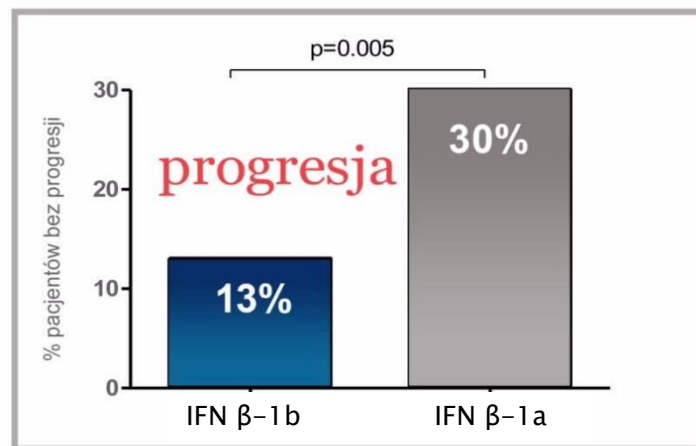
Interferon beta-1b wcześniej zastosowany

- **50%** zmniejsza ryzyko powstania klinicznie pewnego SM po CIS w ciągu 2 lat
- opóźnia konwersję do klinicznie pewnego SM **1345** dni (3,7 lat)
- **40%** w ciągu 3 lat redukuje ryzyko trwałej progresji niesprawności (EDSS)
- Redukcja ryzyka zgonu o 47% (NNT 8)

Leczenie interferonami β



- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">nie jest glikozylowany (nie zawiera w swej strukturze węglowodanów) | <ul style="list-style-type: none">glikozylowany (zawiera w swej strukturze węglowodany) |
| <ul style="list-style-type: none">różni się dwoma aminokwasami w porówn. ze strukturą IFN-1a | |
| <ul style="list-style-type: none">droga podania podskórna | <ul style="list-style-type: none">droga podania podskórna / dom. |
| <ul style="list-style-type: none">BETAFERON[®], Extavia (250μg co 2-gi dzień s.c.) | <ul style="list-style-type: none">Avonex (30μg 1 x w tyg. i.m., Rebif, 22 μg/44 μg 3 x w tyg. s.c) |



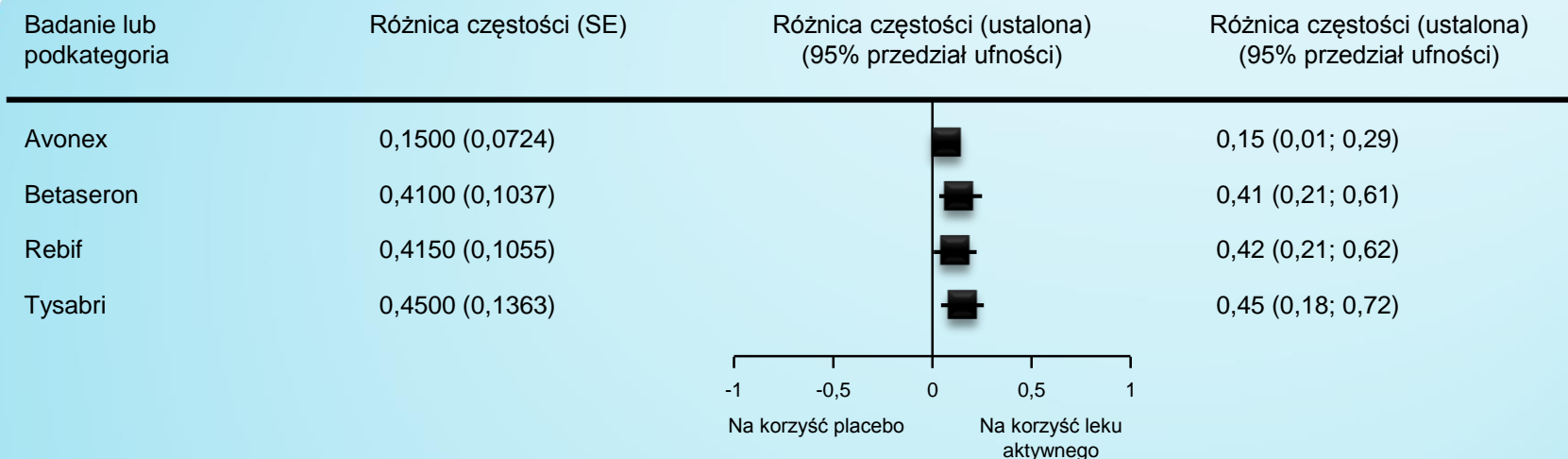
Interpretation High-dose interferon beta-1b administered every other day is more effective than interferon beta-1a given once a week.

Lancet 2002; 359: 1453-60

↑ dawka = ↑ efekt

30% nie reaguje na leczenie \Leftrightarrow przeciwciała neutralizujące

Skuteczność interferonów – porównanie systematyczne



Częstość nawrotów po 2 latach uśredniona w ujęciu rocznym. Przedstawienie skuteczności leczenia różnymi lekami w porównaniu z placebo, w odniesieniu do różnych punktów końcowych. Wyższe wartości dodatnie wskazują na lepszą skuteczność względem placebo. Nawrót choroby zdefiniowano jako gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta utrzymujące się przez co najmniej 20 godzin, gdzie pogorszenie oznaczało zmianę wyniku uzyskanego w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS) co najmniej o 1 punkt. Powyższa rycina przedstawia różnicę częstości (RD), która jest równoważna ze zmniejszeniem ryzyka bezwzględne (ARR).

Octan Glatirameru

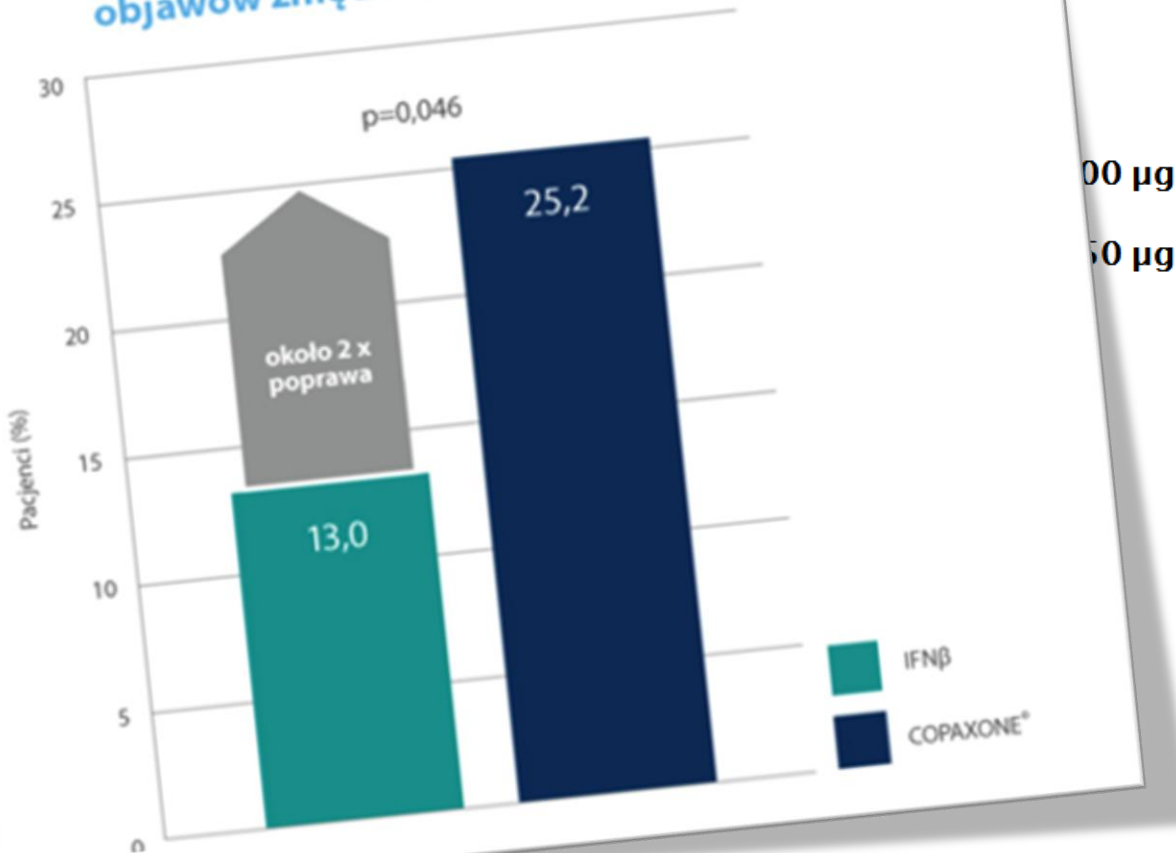
Mieszanka 4 syntetycznych aminokwasów w formie lewoskrętnej (glutaminian, L, A, T)

Ich struktura jest podobna do składu zasadowego DNA

GA

L.T

Odsetek pacjentów z poprawą dotyczącą objawów zmęczenia⁷

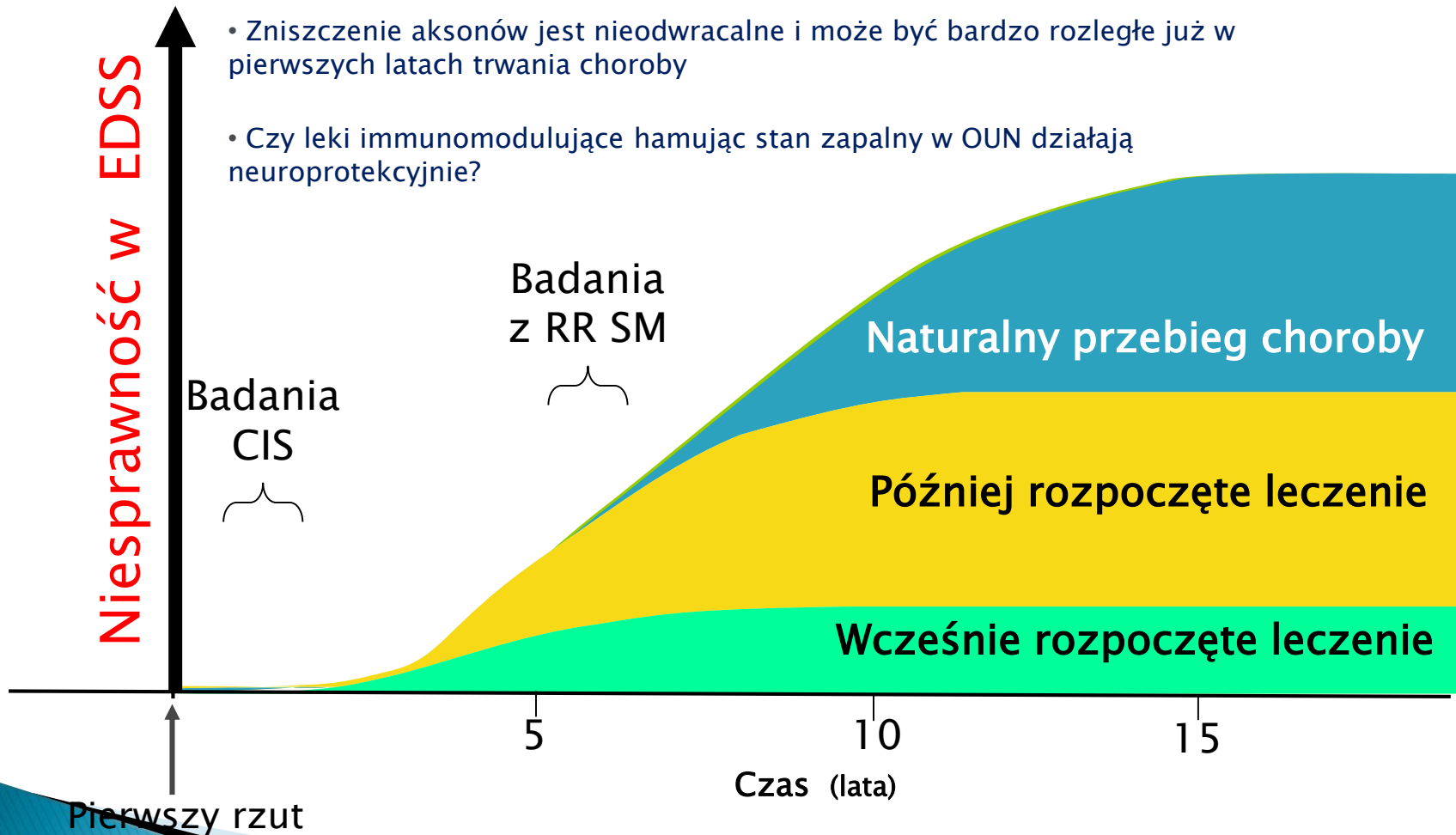


00 µg

50 µg

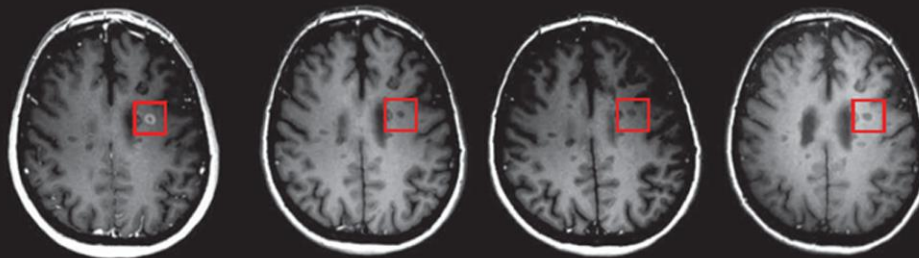
Roczny wskaźnik rzucenia

Wczesne leczenie spowolnia naturalny przebieg SM



Rezonansowe markery neuroprotekcji w SM

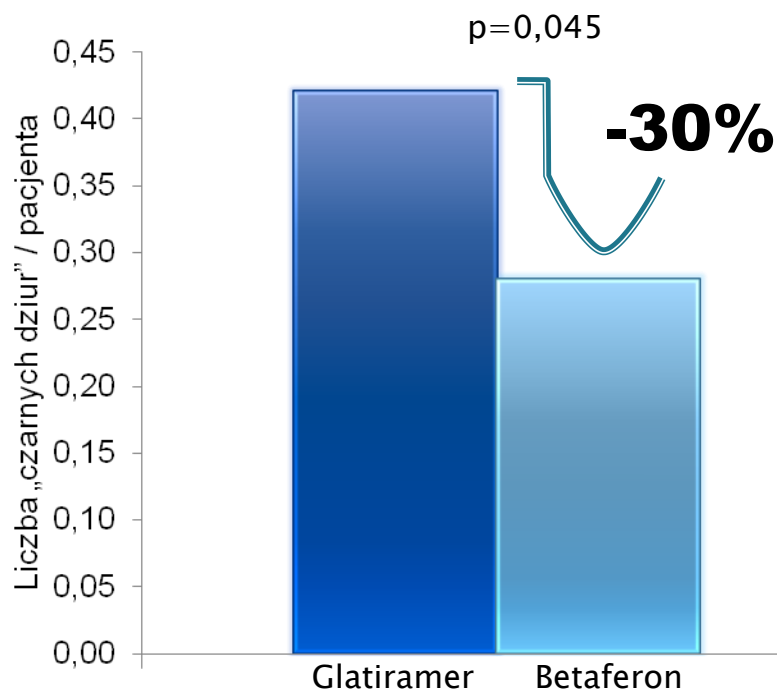
- Obszary, w których wykazano utratę aksonów, obrazują się w MRI jako „czarne dziury” (hipointensywne zmiany w obrazach T1).
- Utrwalone „czarne dziury” uznano za rezonansowy marker nieodwracalnego uszkodzenia mózgu.
- Ewolucja nowych uszkodzeń do utrwalonych „czarnych dziur” jest uznana za biologiczny marker neuroprotekcji.



Ewolucja nowej zmiany Gd⁺ do utrwalonej „czarnej dziury”
(widocznej jako ognisko hipointensywne we wszystkich kolejnych badaniach)

*Barkhof R et al. Nat Rev Neurol, 2009.
Filippi et al., Neurology, 2011.*

Interferony, Glatiramer a neuroprotekcja



- Po 2 latach terapii u chorych leczonych IFN- β 1 b obserwowano mniejszą liczbę zmian o typie utrwalonych „czarnych dziur” powstałych z nowych ognisk uszkodzeń (RR 0,3).

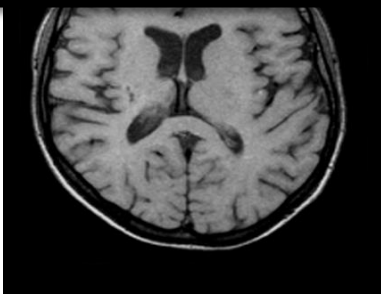
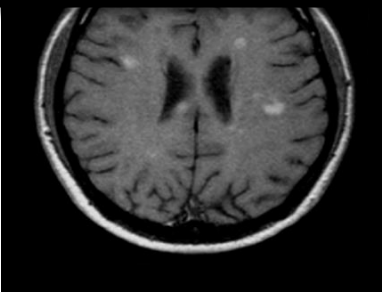
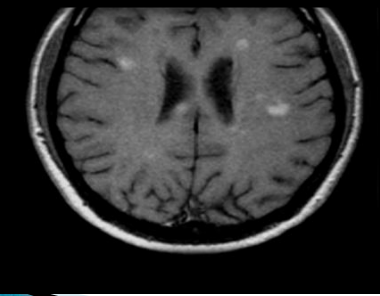
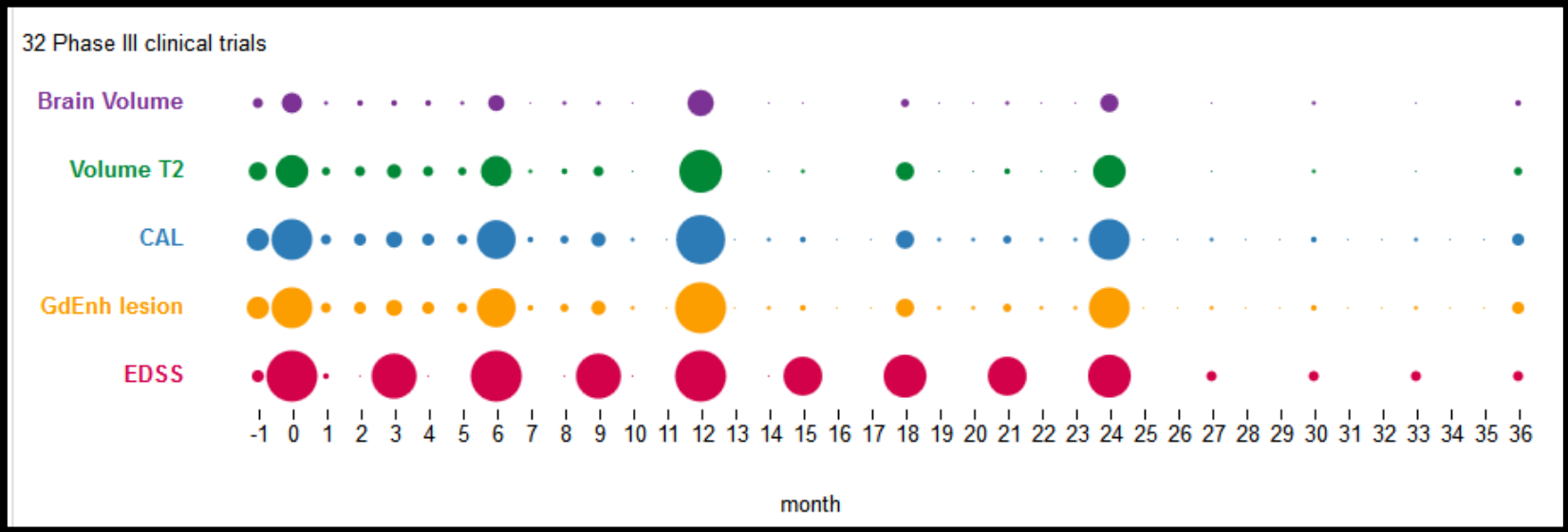
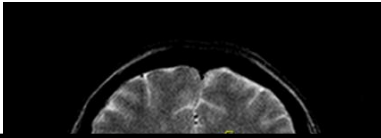
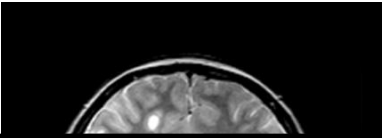
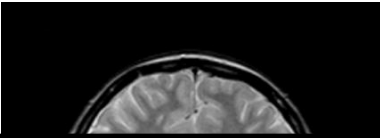
„Co zostało utracone przez opóźnienie leczenia, nie może być już odzyskane”.

Filippi M, Neurology, 2011.

Podstawowe parametry MRI skuteczności leczenia

przed leczeniem

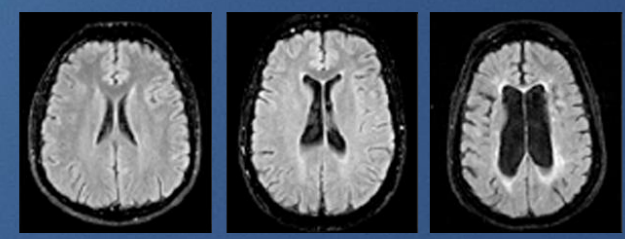
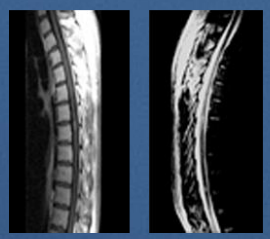
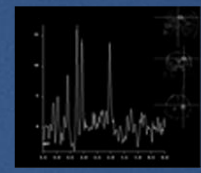
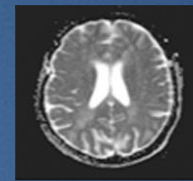
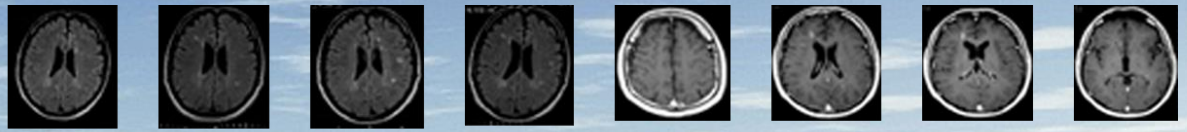
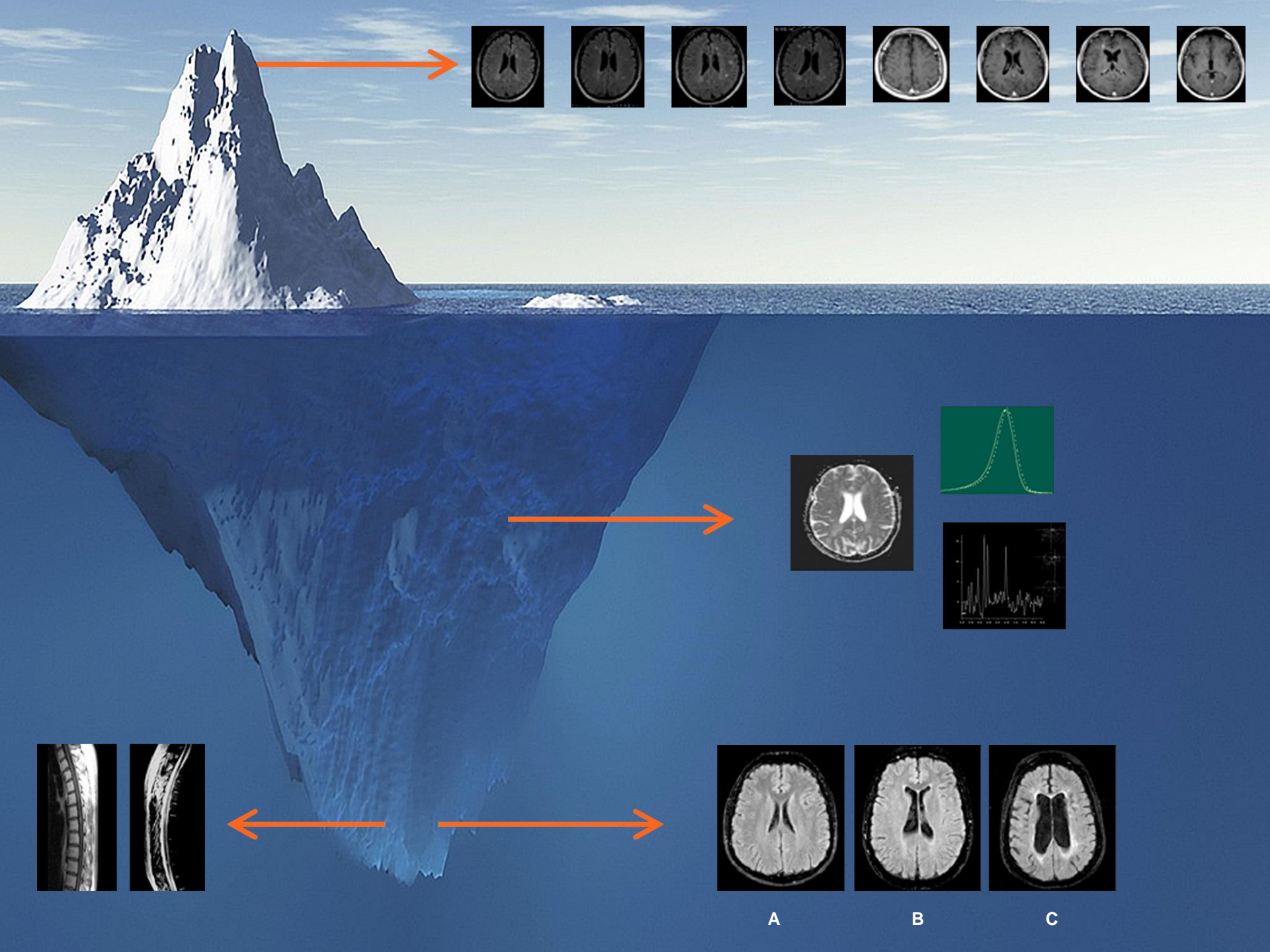
po leczeniu



Liczba zmian na T1+Gd

Objętość zmian na T1+Gd

Atrofia mózgu



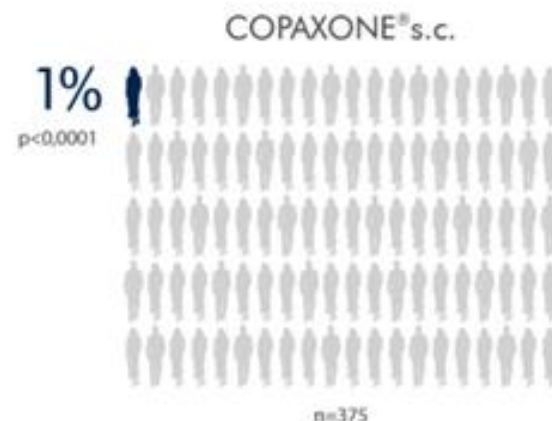
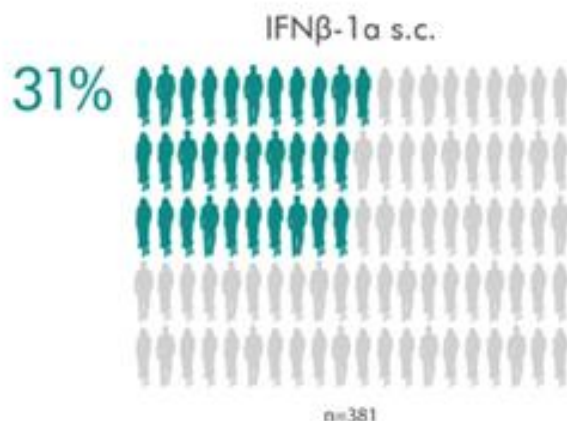
A B C

Porównanie skuteczności: EDSS vs ARR

Avonex	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,78 (0,69; 0,88)	od), ³⁰ BEYOND (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs Octan glatimeru 20 mg od), ²³ Bornstein 1987 (Placebo vs. Octan glatimeru 20 mg od), ³¹ Calabrese 2012 (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs IFN beta-1a 44 mcg tiw vs Octan glatimeru 20 mg od), ³² CONFIRM (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od vs Tecfidera® 240 mg bid), ²⁴ Copolymer 1 (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od), ²⁵ DEFINE (Placebo vs Tecfidera® 240 mg bid), ²⁶ Etemadafir 2006 (IFN beta-1a 44 mcg tiw vs IFN beta-1b 250 mcg EOD vs. IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu), ³³ European and Canadian Glatiramer trial (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od), ³⁴ EVIDENCE (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs IFN beta-1a 44 mcg tiw), ³⁵ FREEDOMS (Placebo vs Fingolimod 0,5 mg od), ²⁷ IFNB MS (Placebo vs IFN beta-1b 250 mcg EOD), ^{36,37} IMPROVE (Placebo vs IFN beta-1a 44 mcg tiw), ^{38,39} INCOMIN (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs IFN beta-1b 250 mcg EOD), ⁴⁰ Knobler 1993 (Placebo vs IFN beta-1b 250 mcg EOD), ⁴¹ MSCRR (Placebo vs IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu), ⁴² PRISMS (Placebo vs IFN beta-1a 22 mcg tiw vs IFN beta-1a 44 mcg tiw), ^{28,29} REGARD (IFN beta-1a 44 mcg tiw vs Octan glatimeru 20 mg od), ⁴⁵ TRANSFORMS (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs. Fingolimod 0,5 mg od) ⁴³
Rebif 22 mcg*	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,72 (0,62; 0,83)	
Rebif 44 mcg	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,67 (0,60; 0,74)	
Betaferon / Extavia	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,67 (0,60; 0,76)	
Octan glatirameru	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,65 (0,59; 0,72)	
Fingolimod	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,45 (0,36; 0,50)	
Natalizumab	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,34 (0,29; 0,40)	

Profil bezpieczeństwa

W badaniu REGARD objawy grypopodobne występowały u 1 na 3 pacjentów leczonych IFN β -1a s.c. oraz u **1 na 100 pacjentów** przyjmujących COPAXONE®



Lek	Ryzyko względem placebo	Roczne ryzyko prze-rwania leczenia†	Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej
Fumaran dimetylu	0,87	12,55%	AFFIRM, ²² BECOME, ³⁰
Avonex	0,91	13,13%	BEYOND, ²³ CONFIRM, ²⁴
Rebif 22 mcg†	1,22	17,60%	DEFINE, ²⁶ European and
Rebif 44 mcg	1,12	16,16%	Canadian Glatiramer tri-
Betaferon / Extavia	0,62	8,94%	al, ³⁴ EVIDENCE, ³⁵ FREE-
Octan glatirameru	0,76	10,96%	DOMS, ²⁷ IMPROVE, ^{38,39}
Placebo	-	14,43%	INCOMIN, ⁴⁰ PRISMS, ^{28,29}
Fingolimod	0,74	10,68%	REGARD, ⁴⁵ TRANS-
Natalizumab	0,78	11,30%	FORMS, ⁴³ Wroe 2005 ⁴⁶

Nazwa leku Objawy uboczne

Interferon beta 1a i 1b

- objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy, mięśni, stawów, złe samopoczucie);
- bóle, siniaki i zaczerwienienia w miejscu wkłucia;
- nieprawidłowe wyniki badań krwi (morfologia, enzymy wątrobowe, hormony gruczołu tarczowego);
- zaburzenia miesiączkowania.

Octan glatirameru

- zakażenia, grypa, bóle głowy;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wysypka;
- nieprawidłowe wyniki enzymów wątrobowych;
- uderzenia gorąca w okolicy klatki piersiowej lub twarzy, duszność, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca.

Zatwierdzone wskazania leków do terapii immunomodulacyjnej

Preparat	CIS	RRMS	SPMS z nawrotami
IFN- β_{1a} Avonex	+	+	-
IFN- β_{1b} BETAFERON [®] , Extavia	+	+	+
IFN- β_{1a} Rebif	--	+	-
Glatiramer Copaxone	+	+	-

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>
<http://www.urpl.gov.pl/rejestr/index.htm>

Fingolimod: 1 lek doustny

Agonista receptora sfingozyno-1-fosforanu.

Właściwości przeciwzapalne, sprzyja remielinizacji przez bezpośrednią interakcję z oligodendrocytami.

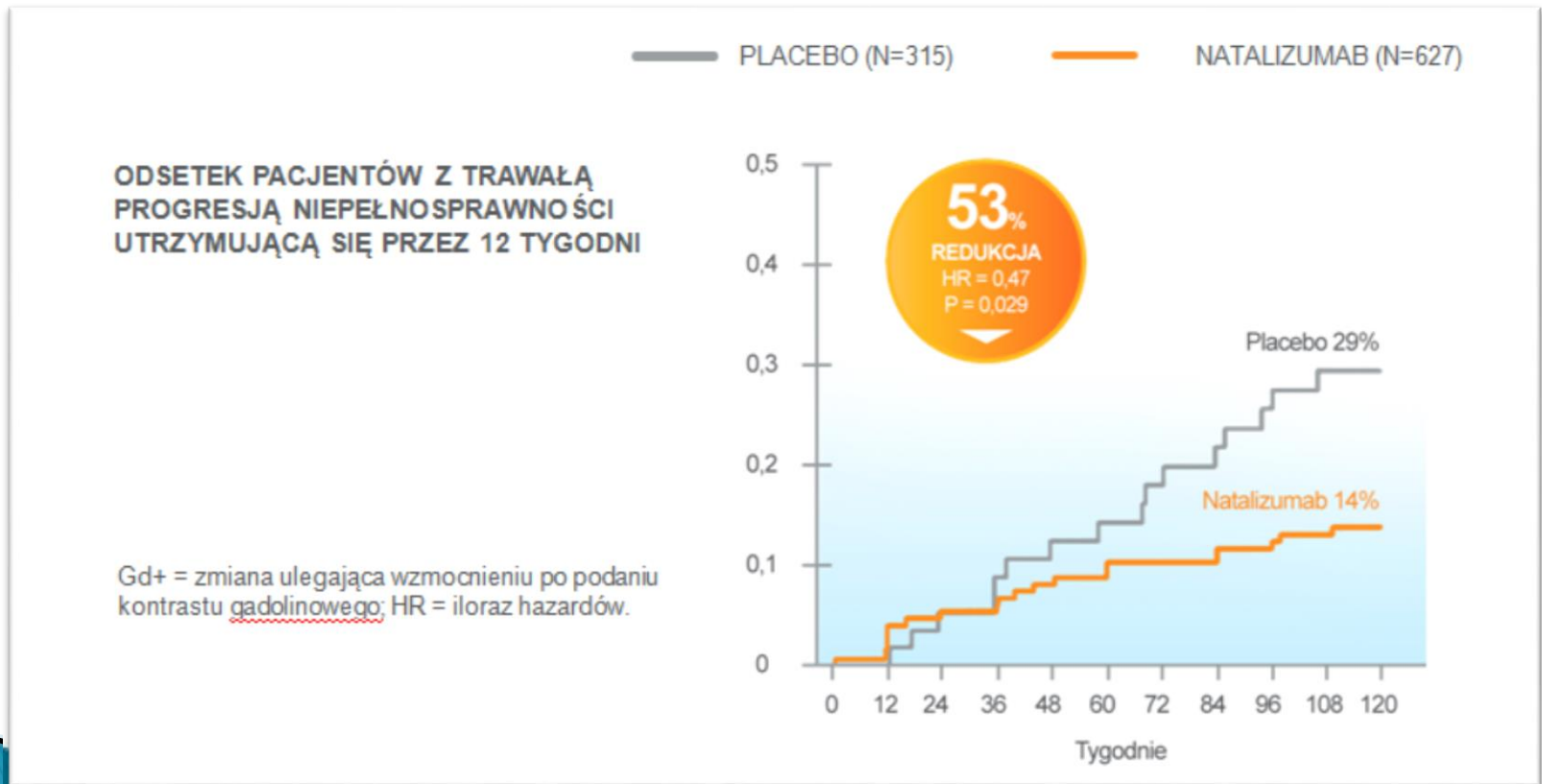
Outcome	FREEDOMS		TRANSFORMS	
	0.5 mg	1.25 mg	0.5 mg	1.25 mg
T2 count	74%***	74%***	35%**	42%***
Gd ⁺ count	82%***	82%***	55%***	73%***
Atrophy	35%***	32%***	31%***	33%***

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

SAE: ryzyko asystolii i nagłej śmierci

Wpływ natalizumabu na parametry rezonansowe (AFFIRM)

Rekombinowane humanizowane przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4$.
Selektywny inhibitor molekuł adhezyjnych
Zmniejsza przyczepność i migrację limfocytów do mózgu.

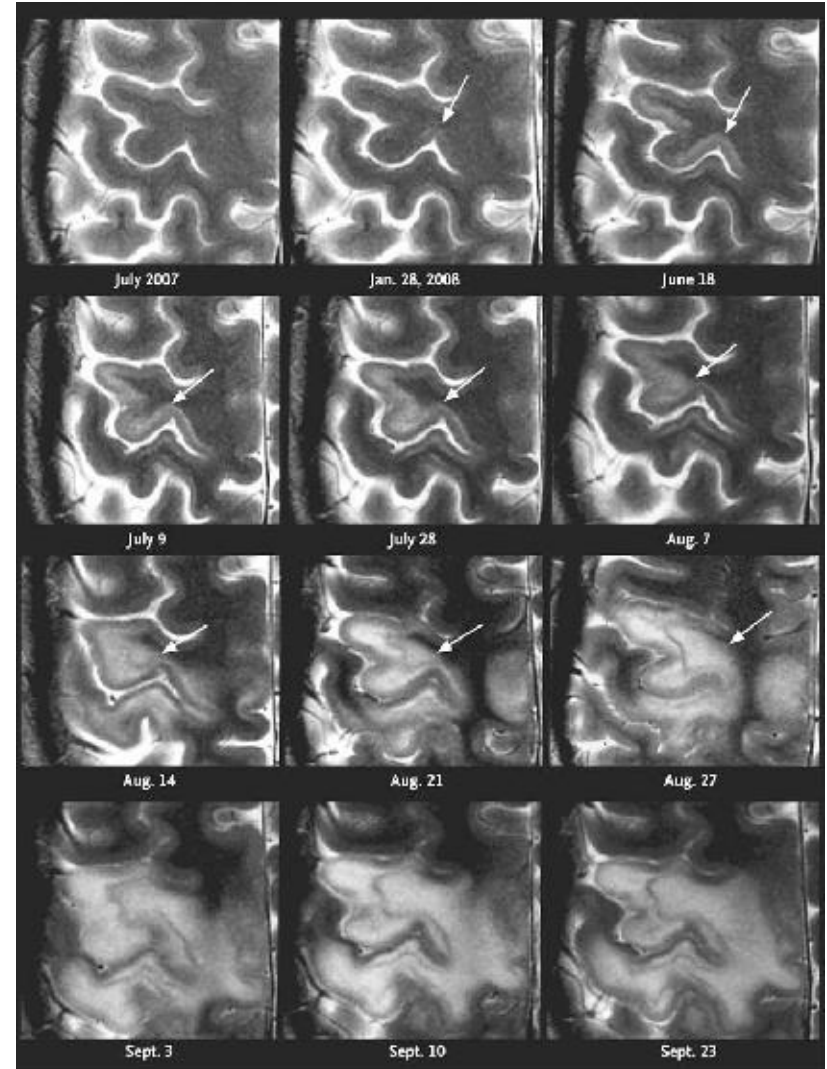


Powikłania: PML

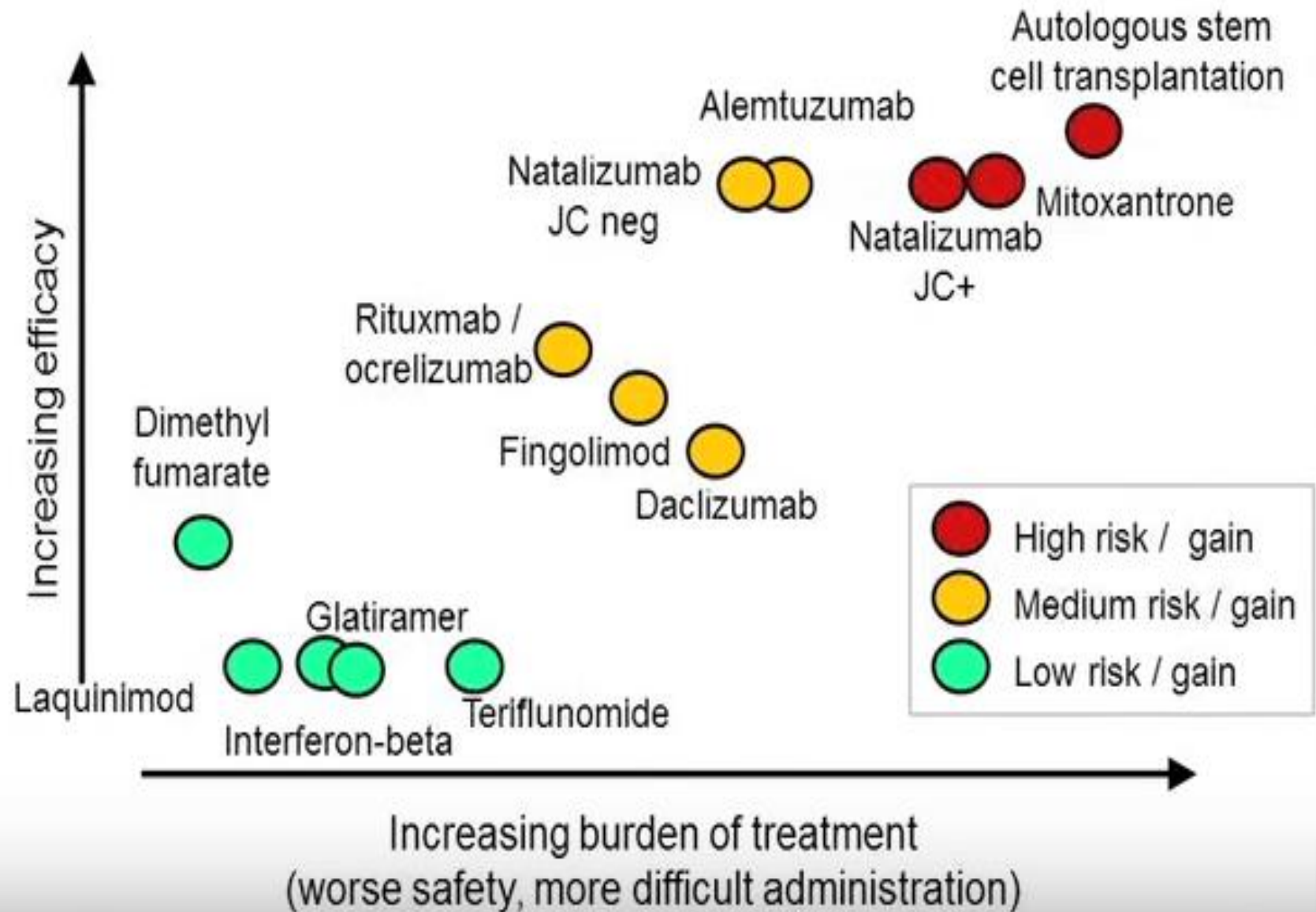
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy

N Engl J Med 2009; 361:1081-1087

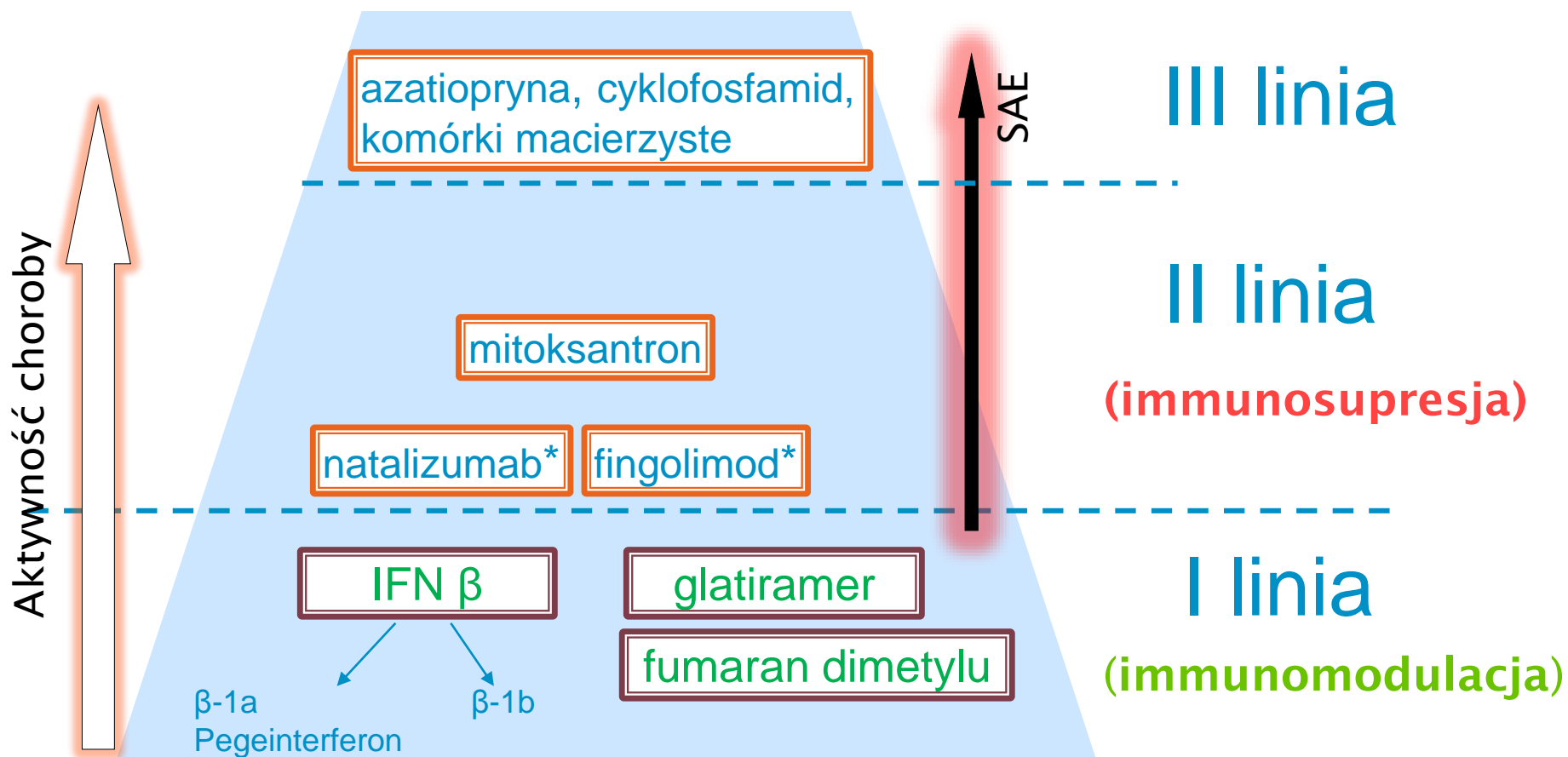
- 2 /1000 – całkowite ryzyko rozwoju PML
- 11.2/1000 – u chorych z p/c anty JCV
- Warunkiem podania leku w ramach programu terapeutycznego NFZ jest ujemny wynik badania na obecność JCV.



Porównanie skuteczności leczenia



Koncepcja eskalacyjnej terapii SM



*w razie braku skuteczności IFN- β , lub jako 1 terapia w ciężkiej postaci SM

Leki immunomodulujące refundowane przez NFZ

Substancja czynna	Droga podania	Częstość podawania
Interferon beta-1a	Iniekcja domięśniowa	1 x w tygodniu
Interferon beta-1a	Iniekcja podskórna	3 x w tygodniu
Interferon beta-1b	Iniekcja podskórna	Co drugi dzień
Octan glatirameru	Iniekcja podskórna	Codziennie lub 3 x w tygodniu
Natalizumab	Wlew dożylny	Co 4 tygodnie
Fingolimod	Doustnie	Codziennie

Fumaran dimetylu	Doustnie	2 x dziennie
Peginterferon beta 1a	Iniekcja podskórna	co 2 tygodnie

Polska – programy terapeutyczne NFZ

• Leki I linii

- rozpoznanie RRSM– oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniem MR przed i po podaniu kontrastu
- wystąpienie ≥ 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w ciągu 12 mcy przed kwalifikacją
- uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji
- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Leczenie trwa tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna (ocena co 12mcy)

Zamiana leków w przypadku objawów niepożądanych lub nieskuteczności terapii (≥ 2 rzuty umiarkowane lub 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach)

czas trwania choroby:

od 0 do 3 lat – 6 pkt.,

od 3 do 6 lat – 4 pkt.,

powyżej 6 lat – 2 pkt.;

liczba rzutów choroby w ostatnim roku:

3 i więcej – 5 pkt.,

od 1 do 2 – 4 pkt.,

brak rzutów w trakcie leczenia

immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) – 3 pkt.

brak rzutów – 1 pkt;

stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym

(przy rozpoczynaniu leczenia):

EDSS od 0 do 2 – 6 pkt.,

EDSS od 2,5 do 4 – 5 pkt.,

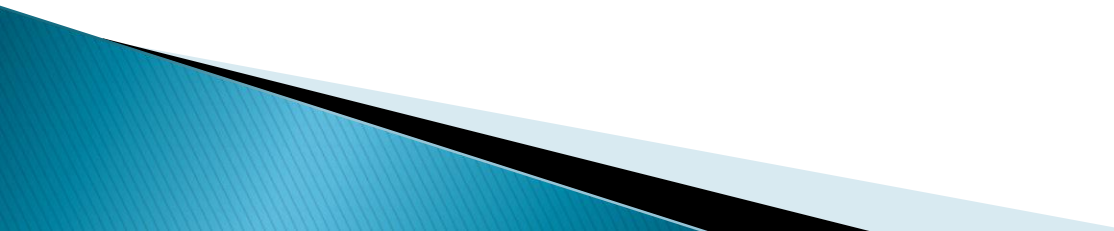
EDSS od 4,5 do 5 – 2 pkt.

Polska – programy terapeutyczne NFZ

- **Leki II linii (Fingolimod, Natalizumab)**
- Wiek: >18 roku życia
- Rozpoznanie RRMS – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda + wykazanie w MRI w obrazie T2 ≥ 9 zmian lub obecność co najmniej 1 Gd(+)
- Brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru
 - ≥ 2 rzutów umiarkowanych lub 1 ciężki rzut lub
 - >1 *nowa zmiana Gd (+) lub >2 nowych zmian w sekwencji T2* (dla NTZ nie mniej niż 9 zmian)

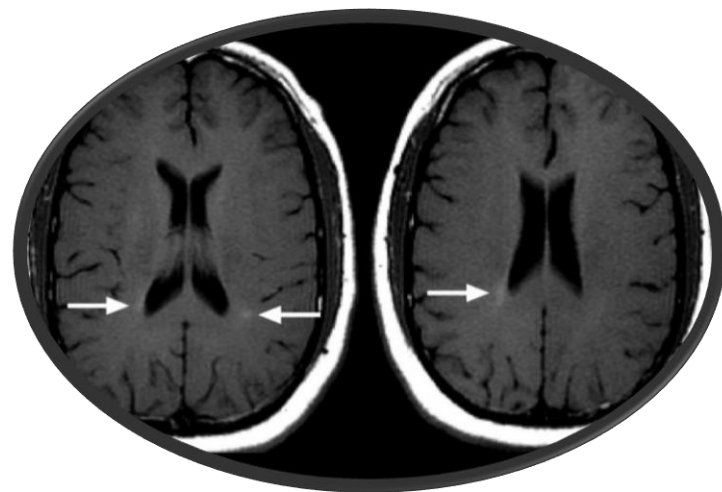
Łączny czas leczenia pacjenta nie może przekraczać 60 miesięcy.

Co jeszcze wniosły RCT

- ▶ Cięża – nie ma wpływu na długoterminowe rokowanie i przebieg SM
 - ▶ Dieta nie wpływa na przebieg SM
 - ▶ Suplementacja wit.D może być korzystna
 - ▶ Szczepionki inaktywowane oraz p/grypie, WZWC, tężcowi są bezpieczne
 - ▶ Wskazany jest aktywny tryb życia ale p/w znaczny wysiłek fizyczny, przegrzewanie/UV
- 

I co dalej ?

- ▶ Indywidualizacja leczenia na podstawie określenia czynników genetycznych, profilu immunologicznego mogących warunkować odpowiedź na leczenie.
- ▶ Nowe punkty końcowe skuteczności leczenia
 - biomarkery (przeciwciała neutralizujące)
 - wskaźniki zaawansowania neurodegeneracji
 - neurofilamenty, przeciwciała przeciwko neurofilamentom, tubulina, aktyna i przeciwciała anti-tubulina i anti-aktyna, białko tau i fosfo-tau, 24S-hydroksycholesterol (24S-ChOH), apolipoproteina E (ApoE), białko prekursorowe amyloidu (APP), kwas N-acetyloasparaginowy (NAA), białko 14-3-3, specyficzna enolaza neuronalna (NSE) oraz białko S100B.
- ▶ Adresowanie subklinicznej lub nieaktywnej postaci choroby
 - *RIS – radiological isolated syndrome*



Atrofia mózgu



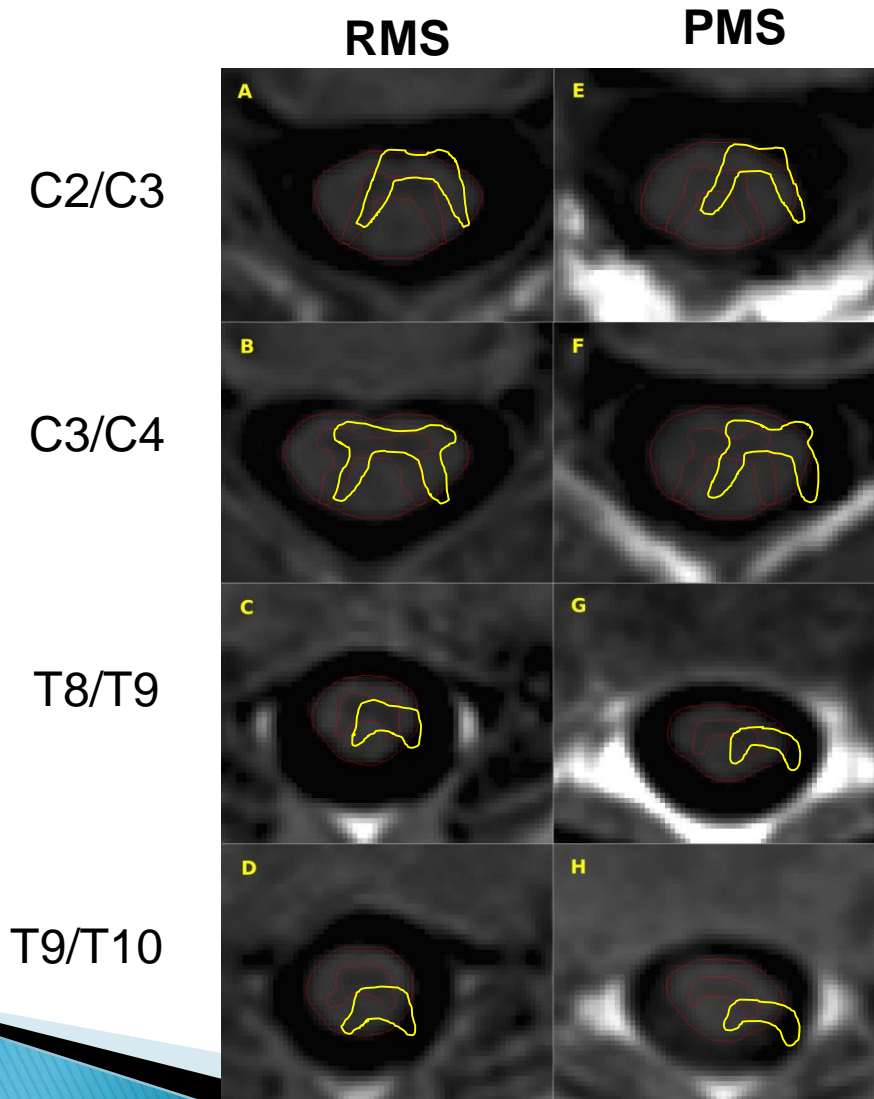
Control

MS

Image courtesy of Klaus Schmierer

Atrofia rdzenia

Gray matter atrophy of the spinal cord using phase susceptibility inversion recovery imaging



Spearman rank correlations

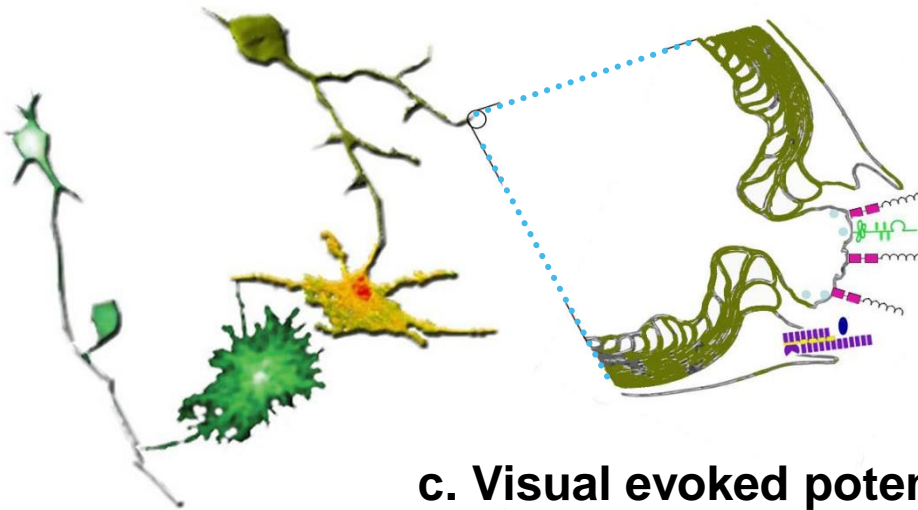
GM	EDSS	9HPT	T25W
C2-3	-.64	-.41	-.56
C3-4	-.63	-.47	-.50
T8-9	-.47	-.23	-.37
T9-10	-.48	-.13 (NS)	-.54

Schlaeger R, et al. *Ann Neurol.* 2014; epub ahead of print.^[31]
 Schlaeger R, et al. Personal communication.

Leki wpływające na remielinizację



a.



● Nogo, MAG, OMgP

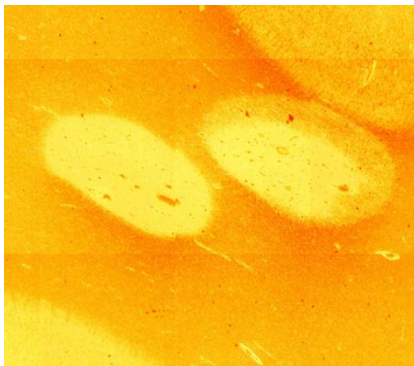
▬ Lingo-1-NgR-p75^{NTR}

● GAP-43

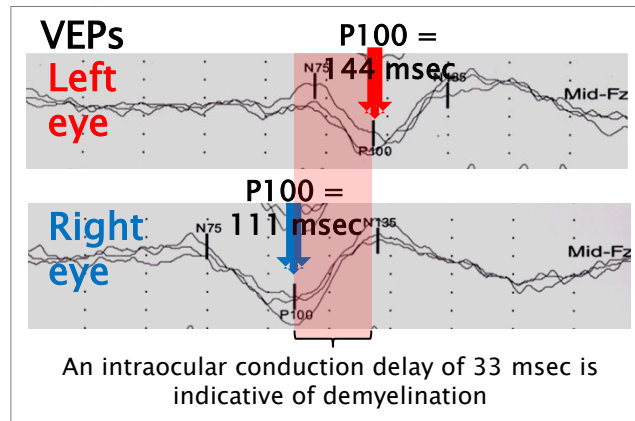
▬ NCAM

▬ Neuregulin

b.



c. Visual evoked potentials

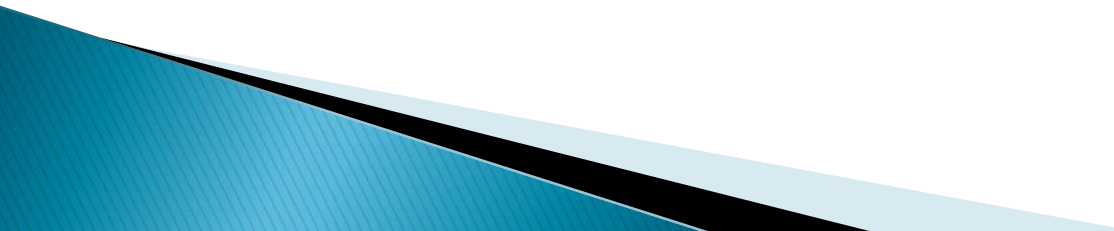


Agents in trial:

- Bzotropine: anticholinergic
- BIIB033: anti-LINGO-1
- Clemastine: antihistamine
- GSK239512: histamine H(3) receptor antagonist
- IRX4204 and Bexarotene: RXR-agonist
- rHlgM22: oligodendrocyte target
- VX15: anti-SEMA4D

a. Courtesy of Sharmilee Gnanapavan, MBBS, BmedSci, PhD. b. Courtesy of Klaus Schmierer, MBBS, PhD, FRCP. c. Courtesy of Gavin Giovannoni, MBBCh, PhD

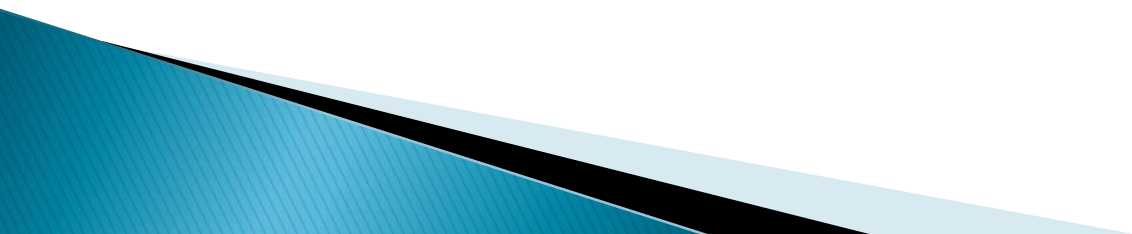
Podsumowanie

- ▶ Aktualnie możliwości skutecznego leczenia farmakologicznego w SM są największe we wczesnej fazie choroby
 - ▶ Ostatnio wprowadzone leki immunosupresyjne poszerzają arsenał dostępnych terapii w agresywnych i nie reagujących na leczenie I linii postaciach SM
 - ▶ Celem kolejnych badań klinicznych jest opracowanie leków o lepszym profilu bezpieczeństwa ale przede wszystkim o wyższej skuteczności zapobiegającej odległym konsekwencjom SM ale stosowanych we wstępnej fazie choroby.
- 

*„Dobrze jest żyć w czasach, w których
medycyna uczyniła tak ogromny postęp”*



Lucius Annaeus Seneca (ca. 4 BC - AD 65)



Trwała poprawa w zakresie niesprawności fizycznej

Pacjenci z *dużą aktywnością choroby* i wyjściowym wynikiem EDSS ≥ 2.0

U 1 z 3 pacjentów wystąpiła poprawa w ciągu 2 lat

