Bölüm 9

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Alp SARITEKE[1]

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin demiyelinizan, inflamatuar ve nörodejenerasyonla seyreden progresif bir hastalığıdır.[1] MS, genç erişkinlerdeki dizabilitenin travmatik olmayan önemli nedenlerinden biridir.[2] MS tedavisinde atakların tedavisi, immün sisteme yönelik tedaviler ve bu hastalıkta görülebilen yakınmalara yönelik tedavilerin hepsi oldukça önemlidir.

MS tedavisinde kullanılan hastalığın doğal gidişatını olumlu yönde değiştirebilen ilaçlar ve monoklonal antikor tedavileri, hastalığın prognozu ve hastaların yaşam kalitesi açısından önemlidir.

MS tedavisinde önceki yıllara bakıldığında tedavi seçeneği oldukça kısıtlı iken, günümüzde enjekte edilebilen, oral olarak kullanılan ve intravenöz yolla uygulanabilen geniş bir tedavi seçeneği bulunmaktadır. Tedavi seçeneklerinin giderek artması hastalığın yönetimi açısından oldukça değerlidir.

Bu bölümde daha çok oral tedaviler ve monoklonal antikor tedavileri üzerinde durulacaktır.

İNTERFERON BETA VE GLATİRAMER ASETAT:

İnterferon Beta'ların (IFN-β) immün sistem üzerine birçok etkisi bulunmaktadır. Örneğin, immün sistemde antiinflamatuar sitokinlerin düzeyini arttırdığı ve proinflamatuar sitokinleri ise inhibe ettiği bilinmektedir. IFN-β'ların tüm etki mekanizmalarına bakıldığında antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör özellikleri olduğu görülmektedir.[3] IFN-β 1b ve IFN-β 1a olarak iki çeşit rekombinant insan IFN-β ürünü bulunmaktadır. IFN-β 1b subkutan yolla günaşırı olarak uygulanmaktadır. IFN-β 1a'nın ise subkutan ve intramusküler olarak iki farklı formu bulunmaktadır, subkutan formu haftada üç kez ve intramusküler formu ise haftada bir kez uygulanmaktadır. Ayrıca IFN-β 1a'nın iki haftada bir subkutan uygulanan başka bir formu da bulunmaktadır

[1] Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, e-mail: alpsariteke@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Takeuchi T, Ogura M, Sato M, et al. Late-onset tumefactive multiple sclerosis. Radiation Medicine. 2008;26:549-552.
2. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler. 2017;23: 1123–1136.
3. Yong VW, Chabot S, Stuve O. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanism of action. Neurology. 1998;51(3):682-689.
4. Arnason BGW, Dayal A, Qu ZX, et al. Mechanism of action of interferon-β in multiple sclerosis. Springer Semin İmmunopathol. 1996;18:125-148.
5. Cherwinski HM, McCarley D, Schatzman R, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte through cell cycle by a novel mechanism. J Pharmacol Exp Ther. 1995;272(1):460-468.
6. Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review in relapsing-remitting MS. Drugs. 2016;76(2):243–254.
7. Yadav SK, Soin D, Ito K, et al. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. J Mol Med. 2019;97(4):463–472.
8. European Medicines Agency. Tecfidera® (dimethyl fumarate) gastro-resistant hard capsules: summary of product characteristics. 2014. http://www.ema.europa.eu. Accessed 13 Nov 2019.
9. Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol*. 2017;**264**:1155–1164.
10. Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Neurology. 2011;76(Suppl 3):20-27.
11. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:883-897.
12. Masakazu M, Takako M, Norio C, et al. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. J Multiple Sclerosis. 2014;20(10):1371-1380.
13. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2014;13:113-126.
14. Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, et al.Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative diseases. PLoS One. 2013. Doi:10.1371/journal.pone.0075091.
15. Fredrik P, Ingrid K, Mohsen K, et al. Plasma neurofilamant light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. J Multiple Sclerosis. 2017;24(8):1046-1054.
16. Kuhle J, Kropshofer H, Haering D, et al.Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. Neurology.2019;92(10):1007-1015.
17. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, et al. 4 Years PANGAEA: Long Term Data on Effectiveness and Safety from Patients on Natalizumab Switching to Fingolimod in Real World (P6.188). Neurology 2016:86(Suppl);16.
18. Mallada JJ, Barrero F, Martínez M, et al. Interim Analysis Results of an Observational, Retrospective, Multicenter Study to Assess the Effectiveness of Fingolimod Treatment in Clinical Practice in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Spain: The NEXT Study (P3.096). Neurology 2016:86(Suppl);16.
19. Fingya kısa ürün bilgisi. Erişim adresi: www.novartis.com
20. Uygunoğlu U, Tutuncu M, Altıntaş A, et al. Factors predictive of severe multiple sclerosis disease reactivation after fingolimod cessation. The neurologist. 2018;23(1):12-16.
21. Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;11:1-3.
22. Gutmann B, Medin J, Khan N, et al. Assessing 'No Evidence of Disease Activity' Status in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS-MRIUS) Study. CNS drugs. 2018;32(1):75-84.

23. Leist P, Weissert R. Cladribine: Mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. Clinical neuropharmacology. 2011;34(1):28-35.
24. Baker D, Herrod S, Alverez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. Neurology-neuroimmunology-neuroinflammation. 2017;4:e360.
25. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:416-426.
26. Mavenclad kısa ürün bilgisi. Erişim adresi: www.merckneurology.com
27. Wootla B, Watzlawik J.O., Stavropoulos N, et al. Recent Advances in Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2016;16:827–839.
28. Smith S.L. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): A review. *J. Transpl. Coord.* 1996;6:109–121.
29. Yaldizli, O., Putzki, N. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009;*2*:115–128.
30. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012;366(20):1870-1880.
31. Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(4):419-430.
32. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 2014;76(6):802-812.
33. Pescovitz MD. Rituximab, an Anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. American Journal of Transplantation. 2006;6:859-866.
34. Ocrevus 300 mg concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. 2018. http://www.ema.europa.eu. Accessed 3 Aug 2018.
35. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine. 2017;376(3):221-234.
36. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. New England Journal of Medicine. 2017;376(3):209-220.
37. Cohen A, Coles J, Arnold L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. 2012;380(9856):1819-1828.
38. Coles J, Twyman L, Arnold D.L, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. 2012;380(9856):1829-1839.
39. Azevedo CJ, Kutz C, Dix A, et al. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. Lancet Neurol. 2019;18(4):329-331.
40. Lemtrada kısa ürün bilgisi. Erişim adresi: www.sanofigenzyme.com
41. Sorenson PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. Neurology. 2014;82(7):573-581.
42. Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. Neurology. 2008;71(4):265-271.
43. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. A meta-analysis. Neurology. 2017;88(22):2115-2122.