

Bölüm 13

MULTİPL SKLEROZDA İNFÜZYON TEDAVİLERİ

Sevda DİKER¹

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin otoimmün, inflamatuvar , demiyelinizan bir hastalıdır. Multipl sklerozda atak tedavileri dışında, hastalığı modifiye edici idame tedaviler kullanılmaktadır. Bu amaçla enjeksiyon ve oral tedavilerin yanısıra infüzyon tedavileri de günümüzde uygun endikasyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Multipl sklerozda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi – Food and Drug Administration (FDA) onaylı olarak kullanılan infüzyon tedavileri natalizumab, okrelizumab ve alemtuzumabdır. Tümü humanize monoklonal antikordur. Yüzde 90 üzerinde oranında humanize olmaları sebebi ile immünojeniteleri azaltılmıştır. Monoklonal antikolar hedefe yönelik spesifiteleri, yüksek etkinlikleri ve aralıklı uygulanma avantajları sebebi ile MS tedavisinde tercih edilen tedavilerdir. Ancak yüksek etkinliklerine rağmen yan etki profilleri kullanımlarında sınırlamaya yol açabilmektedir¹. Ataklar ve remisyonlarla giden MS (RRMS)'te eskalasyon tedavilerinde 2. ve 3. basamaklarda yer alırlar ancak agresif RRMS'te indüksiyon tedavisinde kullanılırlar². Primer progresif MS (PPMS) tedavisinde ise etkinliği gösterilmiş ve onaylı tek ilaç okrelizumabdır³. Tedaviden en iyi faydayı sağlayabilmek adına uygun hasta seçimi, hastalığın klinik ve radyolojik bulguları ile beraber ilaca bağlı olası yan etkilerin takibi oldukça önemlidir.

FDA onaylı bu tedaviler dışında, rituximab endikasyon dışı (off label) olarak MS hastalarında kullanılan diğer bir infüzyon tedavisidir⁴. Ublituximab ve ofatumumaba ait Faz III çalışmaları devam etmektedir⁵.

Bu bölümde MS tedavisinde kullanılmakta olan natalizumab, alemtuzumab ve okrelizumabın etki mekanizmaları, etkinlikleri, güvenilirlik ve yan etkileri, uygulanma şekilleri, takipte dikkat edilecek hususlar, gebelik ve emzirme dönemindeki kısıtlamalar tartışılacaktır.

¹ Yrd. Doç. Dr. Sevda DİKER, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, sevdaomrumdiker@gmail.com

Gebelik ve Emzirme

OCR hormonal kontraseptiflerle etkileşmemektedir.

Monoklonal bir antikör olup IgG yapısında olduğu için plasentayı geçer ve hamilelikte önerilmez. OCR kullanım süresince ve kesilmesinden sonraki 12 ay boyunca etkin doğum kontrolü önerilir²⁵.

OCR kullanımını sırasında hamilelik tespit edilirse ilaç derhal kesilmelidir. Anne karnında OCR maruziyeti olan yenidoğanlar olası B hücre depleksyonu ve lenfopeni açısından incelenmeli, gerekirse canlı ve zayıflatılmış aşuları B hücre düzeyleri normalleşinceye kadar ertelenmelidir.

Hayvan çalışmalarında OCR'ın anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emzirme döneminde OCR kullanılması kontrendikedir²⁵.

SONUÇ

Bu bölümde MS tedavisinde kullanılan, farklı etki mekanizmaları olan infüzyon tedavilerinin detaylarına değinilmiştir. Aralıklı uygulanma ve güçlü etkinlik avantajları olan bu ajanların kullanıma girmesi MS tedavisinde çığır açmıştır. Ancak farklı yan etki profilleri ve güvenilirlik açısından uzamış takip gerektirmeleri gözönüne alınmalıdır. Bu tedaviler için uygun hasta seçimi ve doğru tedavi yönetimi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Voge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicine* 2019;7(1). DOI: 10.3390/biomedicine7010020.
2. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(6):449-457. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.004.
3. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209-220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
4. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2021. DOI: 10.1007/s00415-020-10362-z.
5. Sellebjerg F, Blinkenberg M, Sorensen PS. Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2020;34(3):269-280. DOI: 10.1007/s40263-020-00704-w.
6. Ropper AH. Selective treatment of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):965-7. DOI: 10.1056/NEJMe068002.
7. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):117-25. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311100.
8. Davis LS, Oppenheimer-Marks N, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Lipsky PE. Fibronectin promotes proliferation of naive and memory T cells by signaling through both the VLA-4 and VLA-5 integrin molecules. *J Immunol* 1990;145(3):785-93. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695644>).
9. Chan PY, Aruffo A. VLA-4 integrin mediates lymphocyte migration on the inducible endothelial cell ligand VCAM-1 and the extracellular matrix ligand fibronectin. *J Biol Chem*

- 1993;268(33):24655-64. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7693704>).
10. O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, Goetschkes M, Mulligan N, Berman JS. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. *J Immunol* 1999;162(2):1024-31. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9916729>).
 11. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001;294(5547):1731-5. DOI: 10.1126/science.1062960.
 12. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397.
 13. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356(6364):63-6. DOI: 10.1038/356063a0.
 14. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):911-23. DOI: 10.1056/NEJMoa044396.
 15. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):660-668. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322326.
 16. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16(11):925-933. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X.
 17. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829.
 18. Toboso I, Tejada-Velarde A, Alvarez-Lafuente R, et al. New Algorithms Improving PML Risk Stratification in MS Patients Treated With Natalizumab. *Front Neurol* 2020;11:579438. DOI: 10.3389/fneur.2020.579438.
 19. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019;25(3):715-735. DOI: 10.1212/CON.0000000000000738.
 20. *Tysabri (natalizumab) prescribing information*. 14/03/2021 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır.21. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(8):885-9. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312940.
 22. Fox RJ, Cree BA, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014;82(17):1491-8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000355.
 23. Papeix C, Vukusic S, Casey R, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3(6):e297. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000297.
 24. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419837809. DOI: 10.1177/1756286419837809.
 25. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019;19(2):106-114. DOI: 10.1136/practneurol-2018-002060.
 26. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(3):198-210. DOI: 10.1177/1756285616631897.
 27. Zanghi A, D'Amico E, Callari G, et al. Pregnancy and the Postpartum Period in Women With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Old and New Disease-Modifying Tre-

- atments: A Real-World Multicenter Experience. *Front Neurol* 2020;11:105. DOI: 10.3389/fneur.2020.00105.
28. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019;25(3):773-792. DOI: 10.1212/CON.0000000000000745.
 29. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015;16(7):16414-39. DOI: 10.3390/ijms160716414.
 30. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* 2021;81(1):157-168. DOI: 10.1007/s40265-020-01437-2.
 31. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2019;18(7):653-665. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8.
 32. Investigators CT, Coles AJ, Compston DA, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359(17):1786-801. DOI: 10.1056/NEJMoa0802670.
 33. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
 34. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
 35. *Lemtrada (alemtuzumab) prescribing information*. 12/03/2020. tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103948s5177s5179lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır.
 36. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):2652-61. DOI: 10.1002/art.23732.
 37. von Budingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol* 2015;73(3-4):238-46. DOI: 10.1159/000377675.
 38. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(4). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000719.
 39. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221-234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
 40. Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(9):1069-1094. DOI: 10.1080/14740338.2020.1807002.
 41. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12(5):601-9. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-601.
 42. Patel A, Sul J, Gordon ML, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol* 2021. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0627.
 43. *Ocrevus (ocrelizumab) prescribing information*. 12/03/2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761053s023lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır.
 44. Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, et al. Reactivation of Hepatitis B Virus With Immune-Escape Mutations After Ocrelizumab Treatment for Multiple Sclerosis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(1):ofy356. DOI: 10.1093/ofid/ofy356.
 45. Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11(2):41-44. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28539862>).