

IMMUNOTERAPIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Anna Członkowska

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii
Katedra Farmakologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leczenie swoiste

Przed erą RCT

- Cyklofosfamid
- Azatiopryna
- Kladribina
- Immunoglobuliny
- Izoprinozyna
- Czynniki grasiczne
- Pulsy sterydowe
- Laser
- Ultradźwięki
- Kriokomora

W erze RCT

- IFN 1b, IFN 1a i.m lub s.c.
- Glatiramer
- Mitoxantron
- Natalizumab
- Fingolimod
- Laquinimod
- Teriflunomid
- Kladribina
- Kwas fumarowy
- Alemtuzumab
- Pegylowany INF 1a,
- Daklizumab,
- Okrelizumab

Medycyna niekonwencjonalna 70 %

Etapy rozwoju leków modyfikujących przebieg (DMT) SR

- Pierwsza „era” (1993-2003)

INF beta

Glatiramer

- Druga „era” (2003-2009)

Natulizumab

Fingolimod

- Trzecia „era,, (2009 -)

Teriflumonide

Dimethyl fumarate

Alentuzumab

Laqinimod

Daklizumab

Kladrybina

Okrelizumab

GŁÓWNY CEL LECZENIA

- Zatrzymanie postępu choroby, poprawa kliniczna - efekt długoterminowy
- Na razie nie ma sukcesu, nie można wyleczyć SM, **wyda się, że można zmodyfikować przebieg – mniej rzutów, późniejsze przejście do fazy wtórnie postępującej**
- „ We think that it is due to therapy but it a key unanswered question” *Hauser – Neurology Today, 2016, June 6.*

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Multiple Sclerosis

Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., Claudia F. Lucchinetti, M.D.,
and Peter A. Calabresi, M.D.

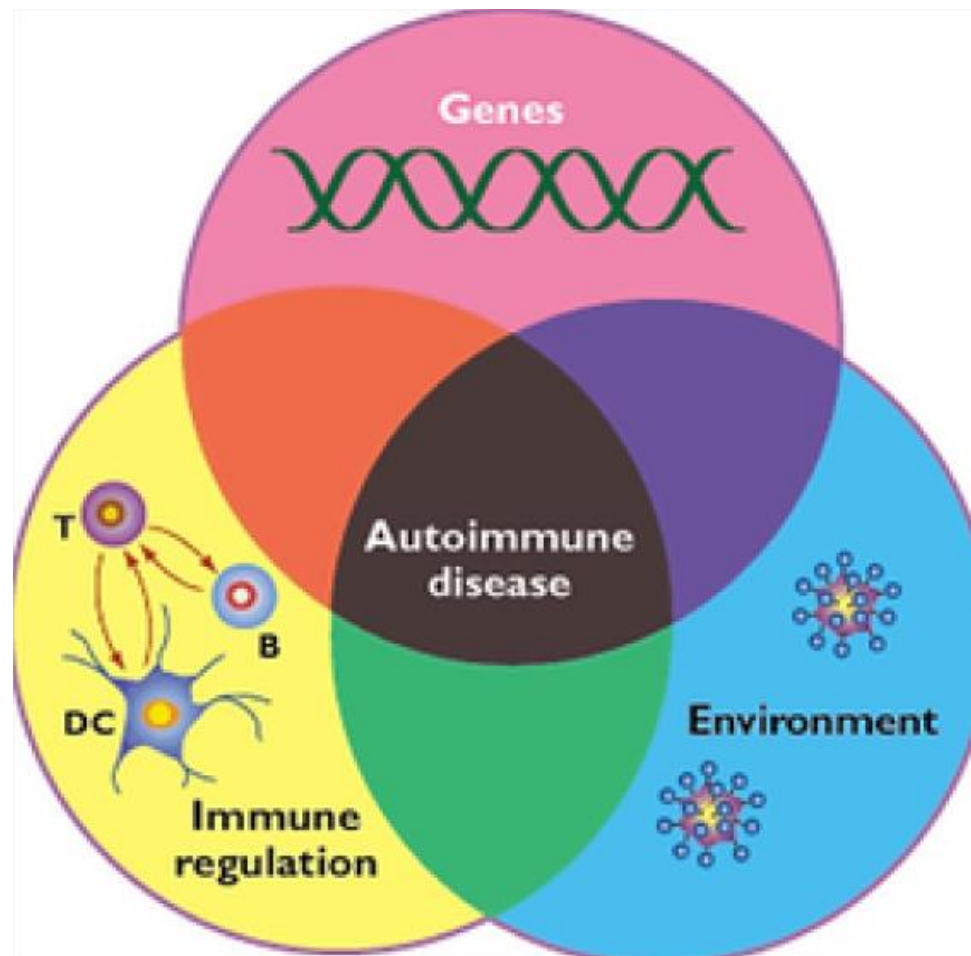
More than a dozen disease-modifying medications are available to reduce the frequency of transient episodes of neurologic disability and limit the accumulation of focal white-matter lesions on magnetic resonance imaging (MRI). No medication fully prevents or reverses the progressive neurologic deterioration, characterized most commonly by impaired ambulation, loss of bladder control, and slowed cognitive processing, but the question of whether disease-modifying medications can delay clinical progression is controversial.³⁻⁵ The annual economic cost of multiple sclerosis in the United States is approximately \$10 billion.⁶

Dlaczego?

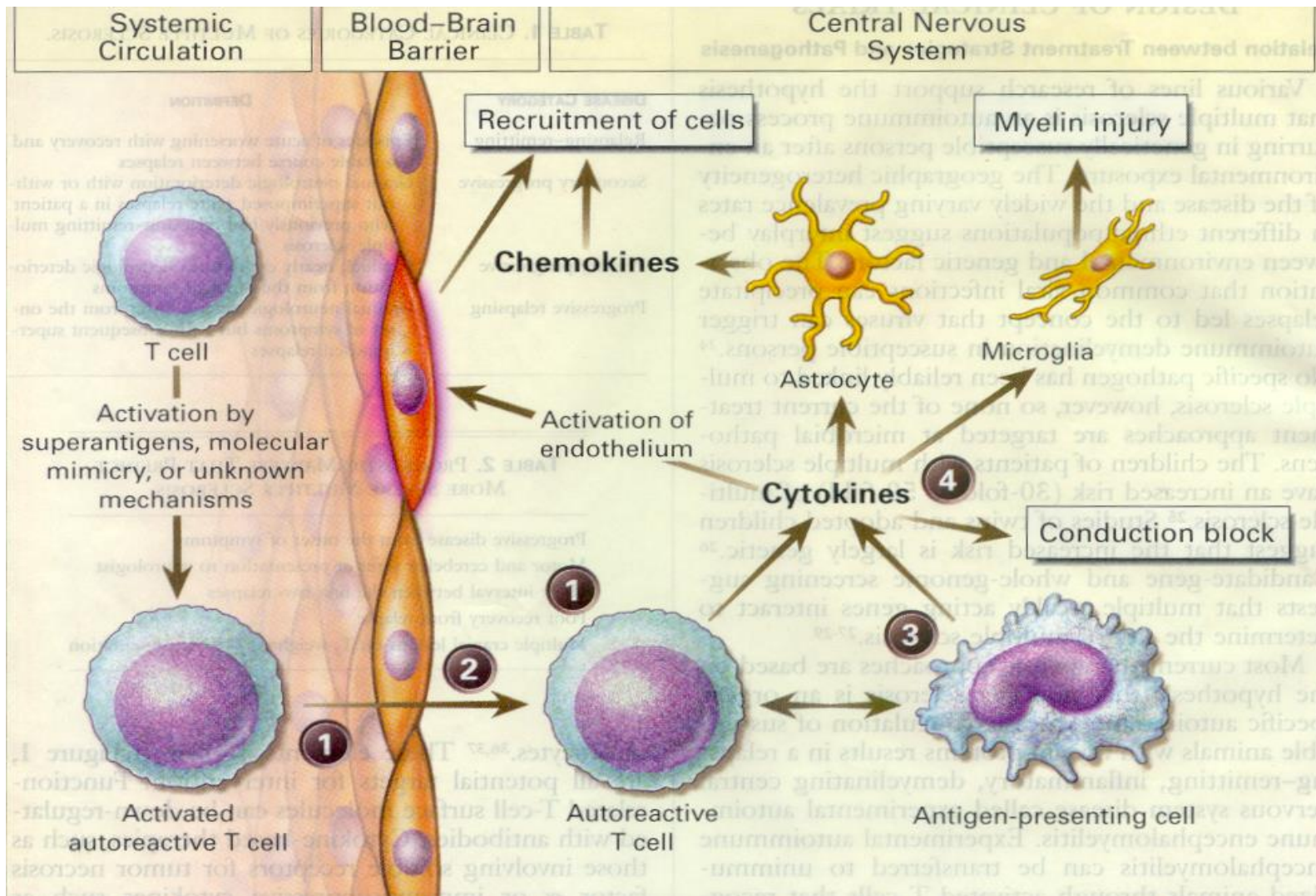
Zbyt mało wiemy o patogenezie choroby i naturalnym przebiegu

Poruszamy się ciągle wokół hipotez i zmieniających się na potrzeby badań kryteriów oceny przebiegu

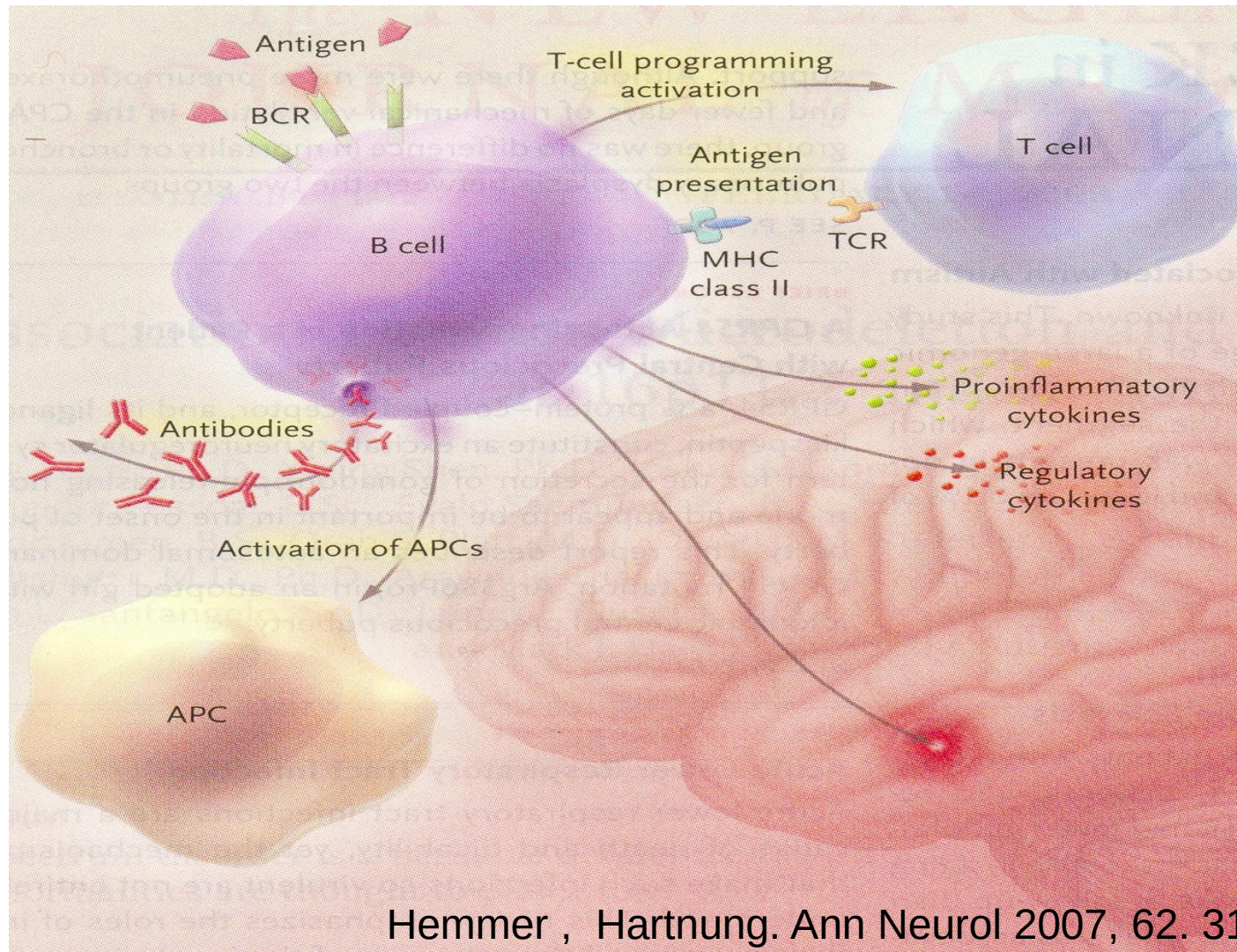
Etiologia SR?



Patogeneza SR - 1997



też limfocyty B



Główne mechanizmy choroby

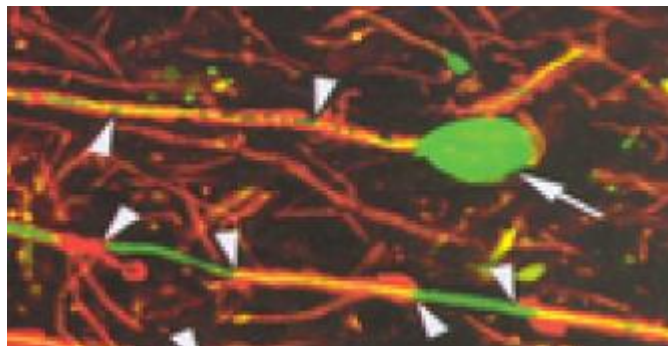
- Zapalenie



- Demielinizacja



- Utrata neuronów



Trapp i wsp. N Engl J Med. 1998, 338;
278-285

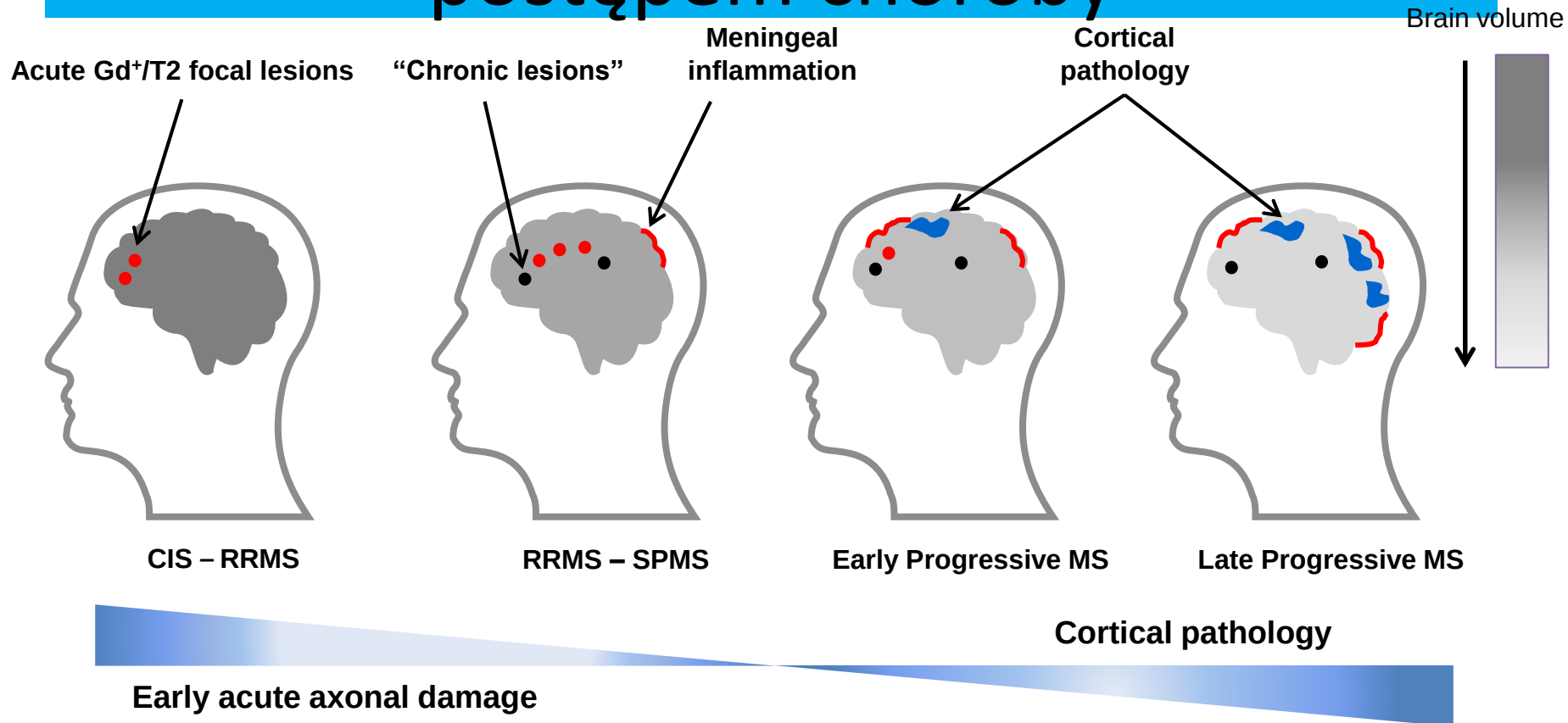
Może jednak immunologia nie najważniejsza

- Pierwotne uszkodzenie w ośrodkowym układzie naczyniowe, niedotlenienie, zaburzenia w obrębie neurotransmitterów, elektrolitów
- Różne zmiany patologiczne w różnych okresach choroby i postaciach choroby

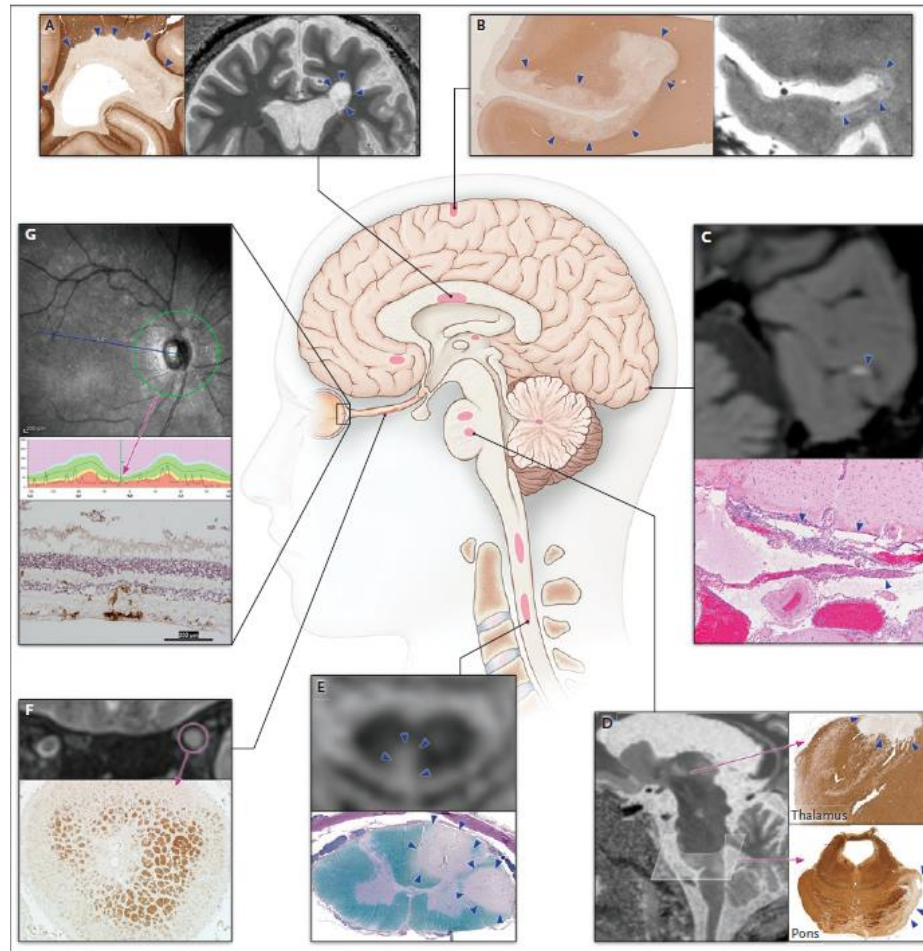
Naturalny przebieg choroby

- 85 % początek rzutowo/remisyjny
 - 40-60% z nich z biegiem lat przechodzi w postać wtórnie postępującą
 - 10-20% postać łagodna
- 10% postać pierwotnie postępująca z zaostrzeniami lub bez
 -
- 1-5% postać piorunująca

Lokalizacja i obszar zmian patologicznych są ściśle powiązane z postępem choroby

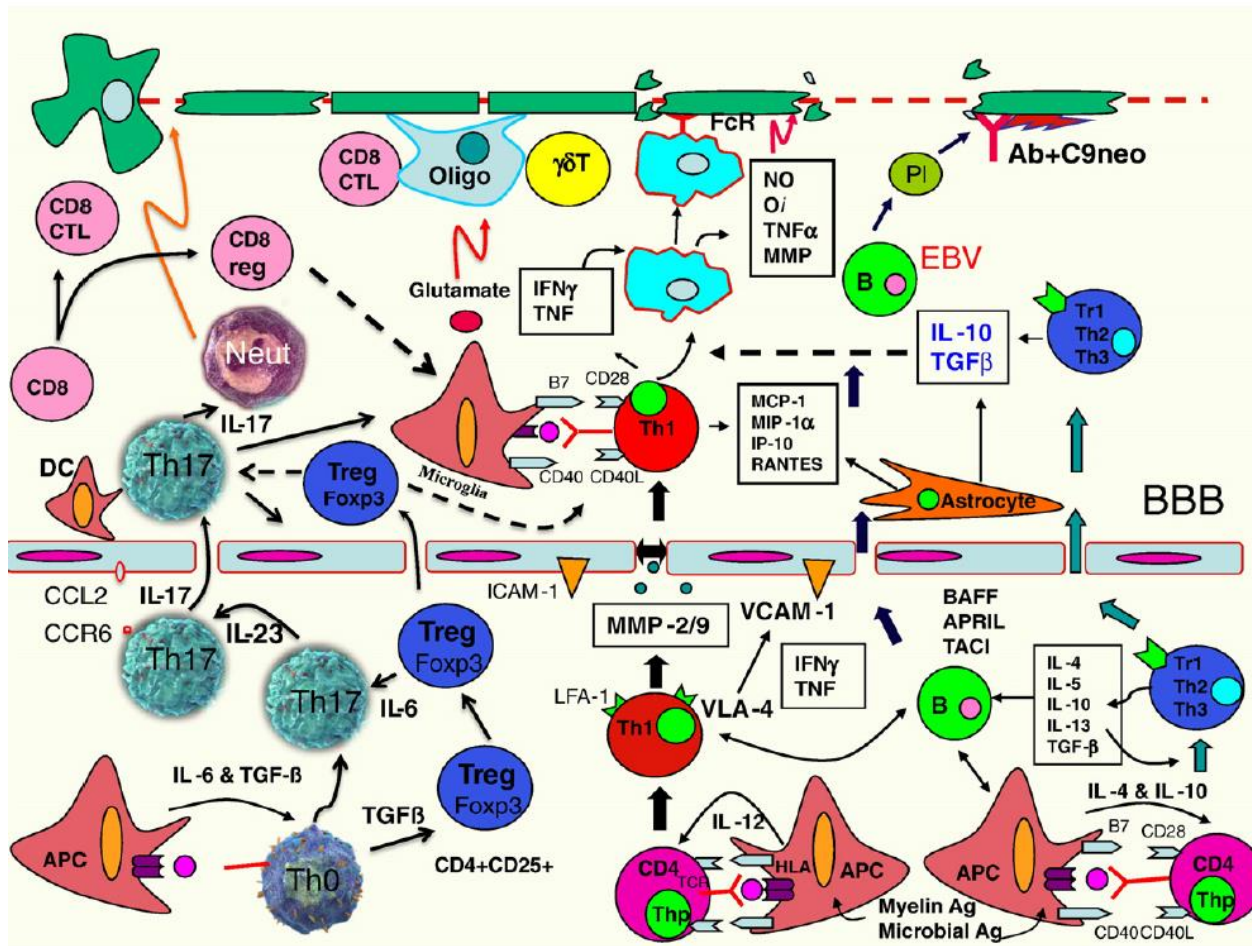


Lokalizacja zmian w SR



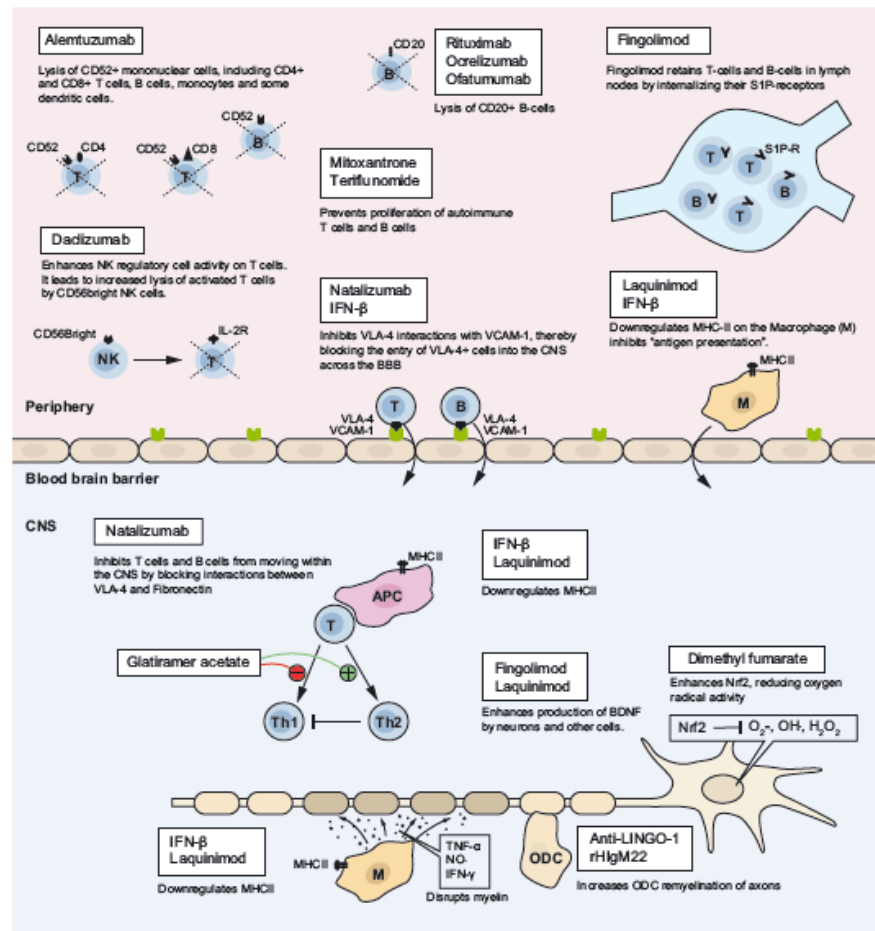
Immunopatogeneza SR

kaskada zdarzeń



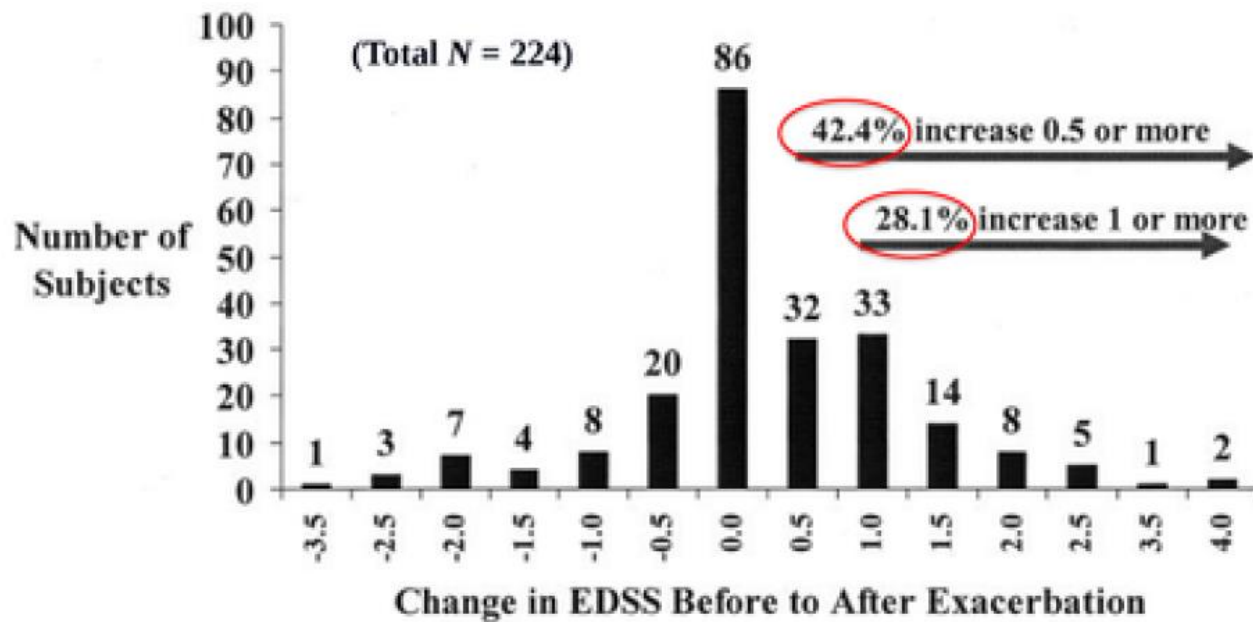
Immunopatogeneza SR i miejsca interwencji terapeutycznych, mających na celu zmodyfikowanie przebiegu choroby

immunopathogenesis of multiple sclerosis and sites of therapeutic action for available disease-modifying therapies.



Rzuty związane są z postępem niepełnosprawności

Zmiany w punktacji EDSS po rzucie
(w porównaniu ze stanem sprzed rzutu)



Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability

Douglas S. Goodin^{a,b,*}, Anthony T. Reder^c, Robert A. Bermel^d, Gary R. Cutter^e, Robert J. Fox^f, Gareth R. John^{g,h}, Fred D. Lublinⁱ, Claudia F. Lucchinetti^j, Aaron E. Millerⁱ, Daniel Pelletier^k, Michael K. Racke^l, Bruce D. Trapp^m, Timothy Vartanianⁿ, Emmanuelle Waubant^o

Rzuty odgrywają rolę w narastaniu niepełnosprawności

- 1. Klinicznie obserwowany rzut powoduje nieodwracalne zmiany neurologiczne (23%)
- 2. Kliniczne rzuty choroby, zwłaszcza we wczesnym okresie korelują z długoterminowymi gorszym rokowaniem
- 3. Końcowa niepełnosprawność zależy od nasilenia znamion choroby w jej początkowym okresie

Jednakże nie wykazano związku z leczeniem rzutu (steroidy), a odległym rokowaniem

Zmiany kryteriów diagnostycznych i zaawansowania choroby w czasie randomizacji

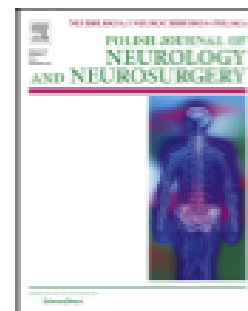
- Poser 1983,
- McDonald 2000, 2005, 2010, 2015, 2018
- Mniej zaawansowane stadia choroby, młodszy i starsi
- CIS



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/pjnns>



Review article

Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis

Przybek Joanna ^{a,1}, Gniatkowska Inga ^b, Mirowska-Guzel Dagmara ^{a,b},
Członkowska Anna ^{a,b,*}

^aDepartment of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^b2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

STWARDNIENIE ROZSIANE NIE ZAWSZE PROSTE ROZPOZNANIE

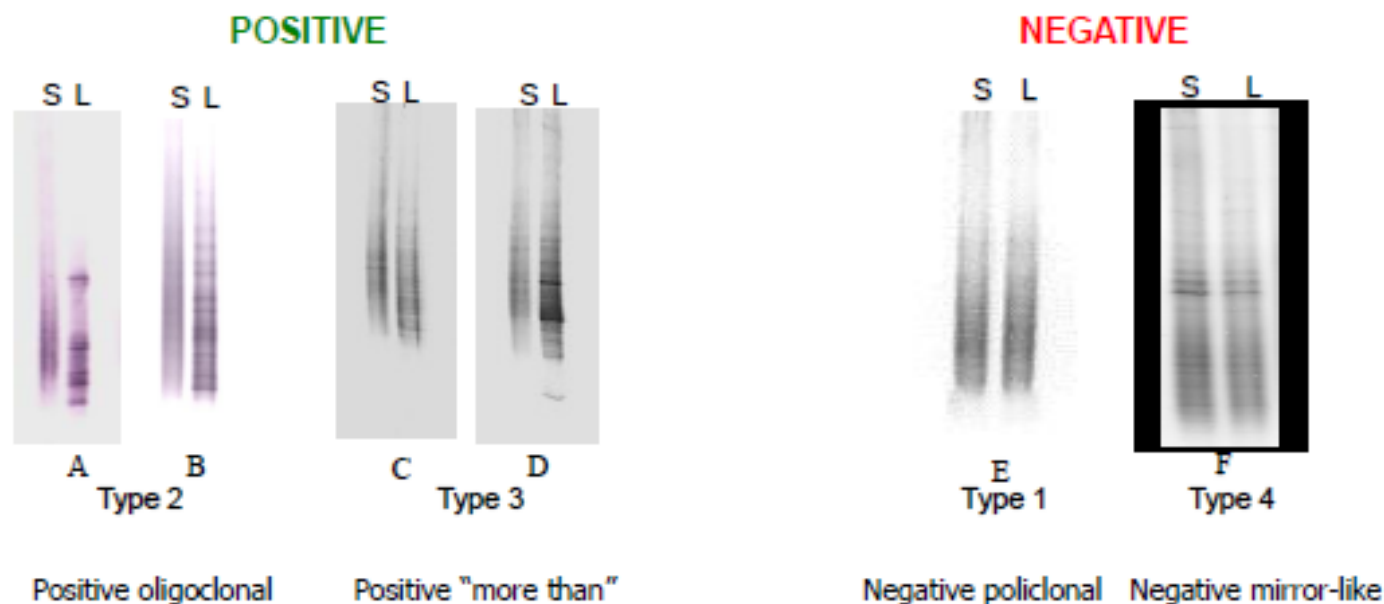


Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego wg McDonald (2017)

2≥ rzuty	objawy kliniczne z dwóch różnych ognisk	_____
2≥ rzuty	objawy kliniczne z jednego ogniska	DIS : rzut choroby z ogniska o innej lokalizacji <u>lub</u> w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni
1 rzut	objawy kliniczne z dwóch ognisk	DIT : kolejny rzut choroby <u>lub</u> w MRI zmiany rozsiane w czasie <u>lub</u> obecne prążki oligoklonalne
1 rzut	objawy kliniczne z jednego ogniska	DIS : rzut choroby z ogniska o innej lokalizacji <u>lub</u> w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni oraz DIT : kolejny rzut choroby <u>lub</u> w MRI zmiany rozsiane w czasie <u>lub</u> obecne prążki oligoklonalne

Z Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb

Lumbar puncture: IgG OCB

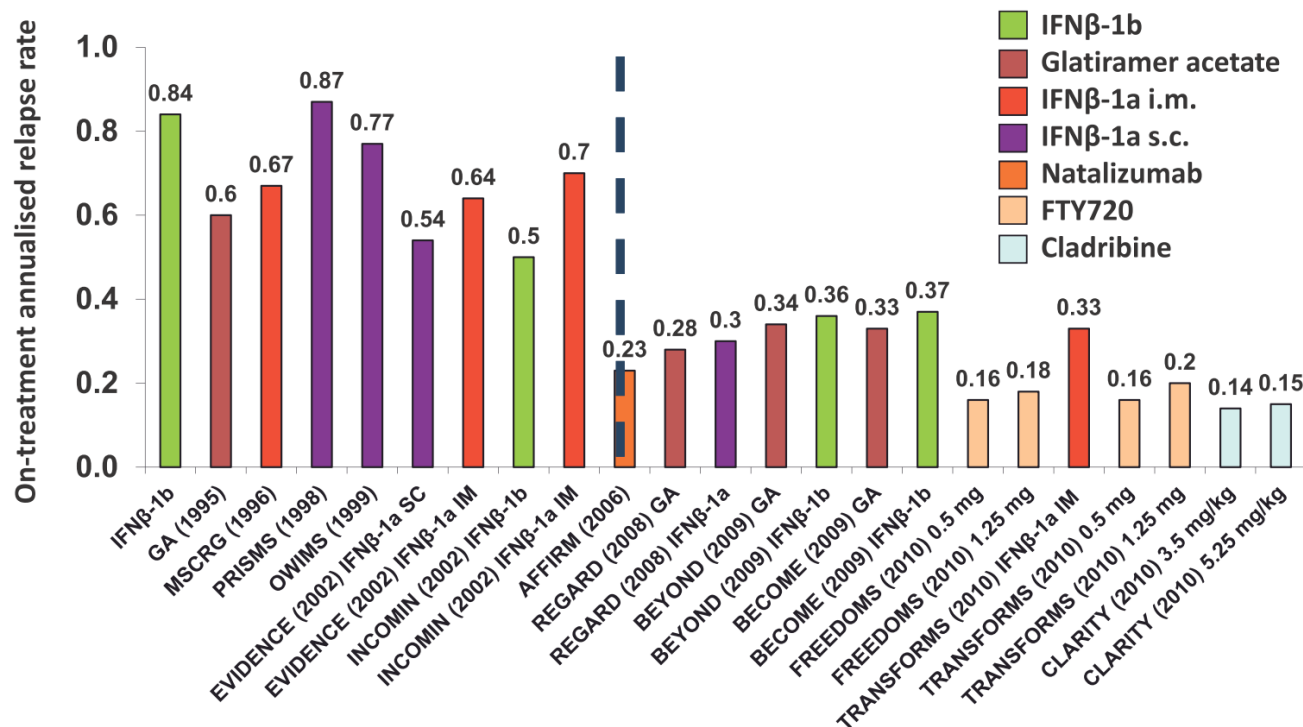


Zmiany wieku i objawów klinicznych w czasie stawiania rozpoznania

	Poser (1983 r.) n=142	McDonal d (2000 r.) n=49	McDonal d (2005 r.) n=62	McDonal d (2010 r.) n=60
Wiek sr(SD)	39,45 (13.07)	38,44 (13.06)	35,19 (12.75)	29,90 (9.36)
Wiek > 50 lat n(%)	4 (2,8%)	14 (28,6%)	12 (19,36%)	15 (25%)
EDSS (srednia)	4,0	3,0	1,5	1,0
Objawy ruchowe (%)	50,3%	55,4%	34,3%	28,8%
Zapalenie n. wzrokowego (%)	15,9%	13,8%	17,1%	26,9%
Objawy czuciowe (%)	20,0%	15,4%	18,6%	25,0%

Różnice w klinicznej fazie - lżejsze przypadki randomizowane obecnie

– Częstość rzutów przy randomizacji



Ocena efektywności leczenia zmieniła się w czasie

- Nie tylko liczba rzutów (rzuty/rok)
- Postęp do niepełnosprawności (czas do SPMS, narastanie niepełnosprawności)
- MRI – aktywność choroby
- MRI zanik mózgu
- Zaburzenia poznawcze
- OTC

Stosowane obecnie DMT różnią się efektywnością

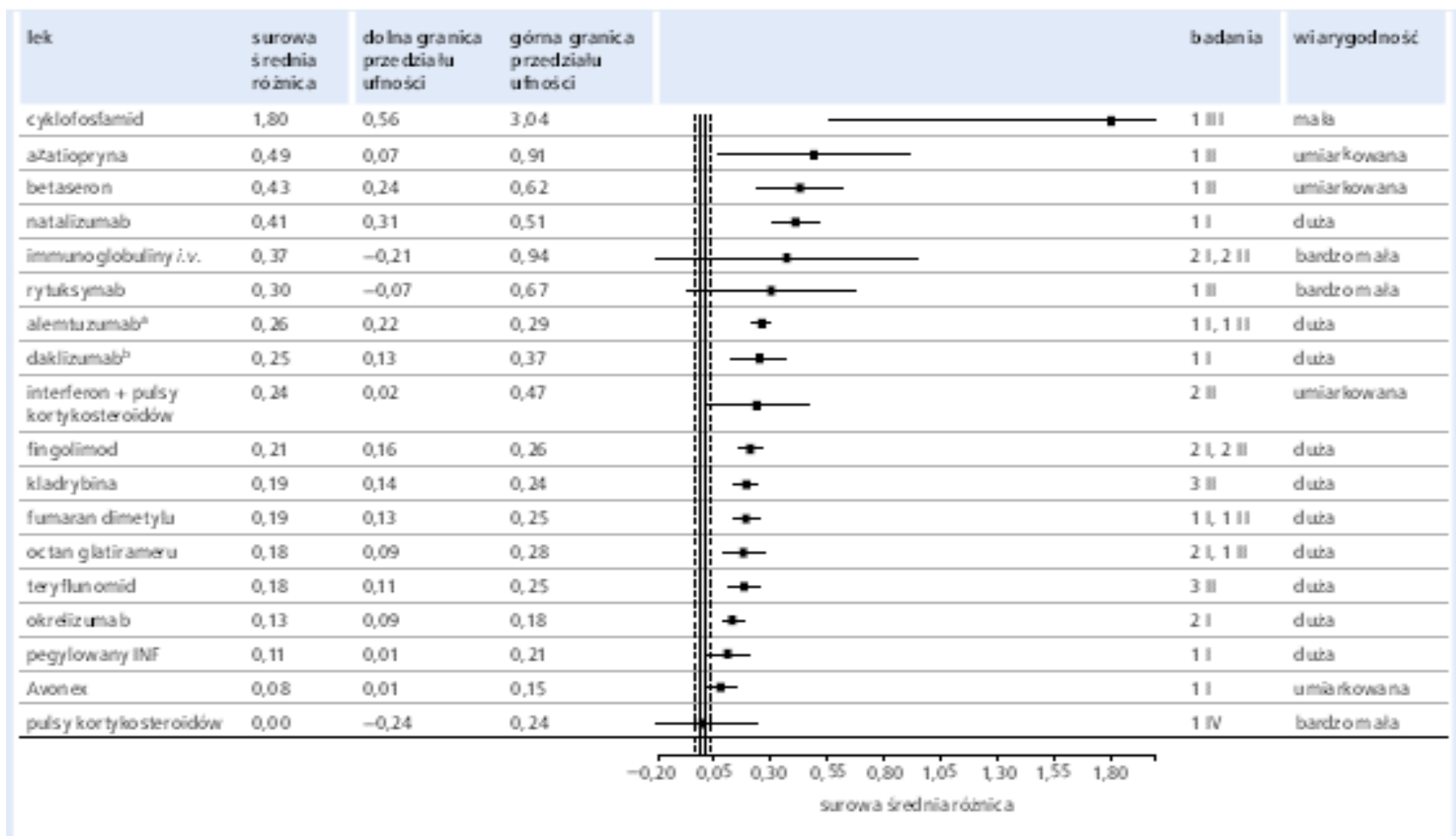
- **Leki o umiarkowanej skuteczności** (Kategoria 1)

- beta- interferons
- glatiramer acetate
- teriflunomide
- dimethyl fumarate
- fingolimod

- **Leki o dużej skuteczności** (Kategoria 2)

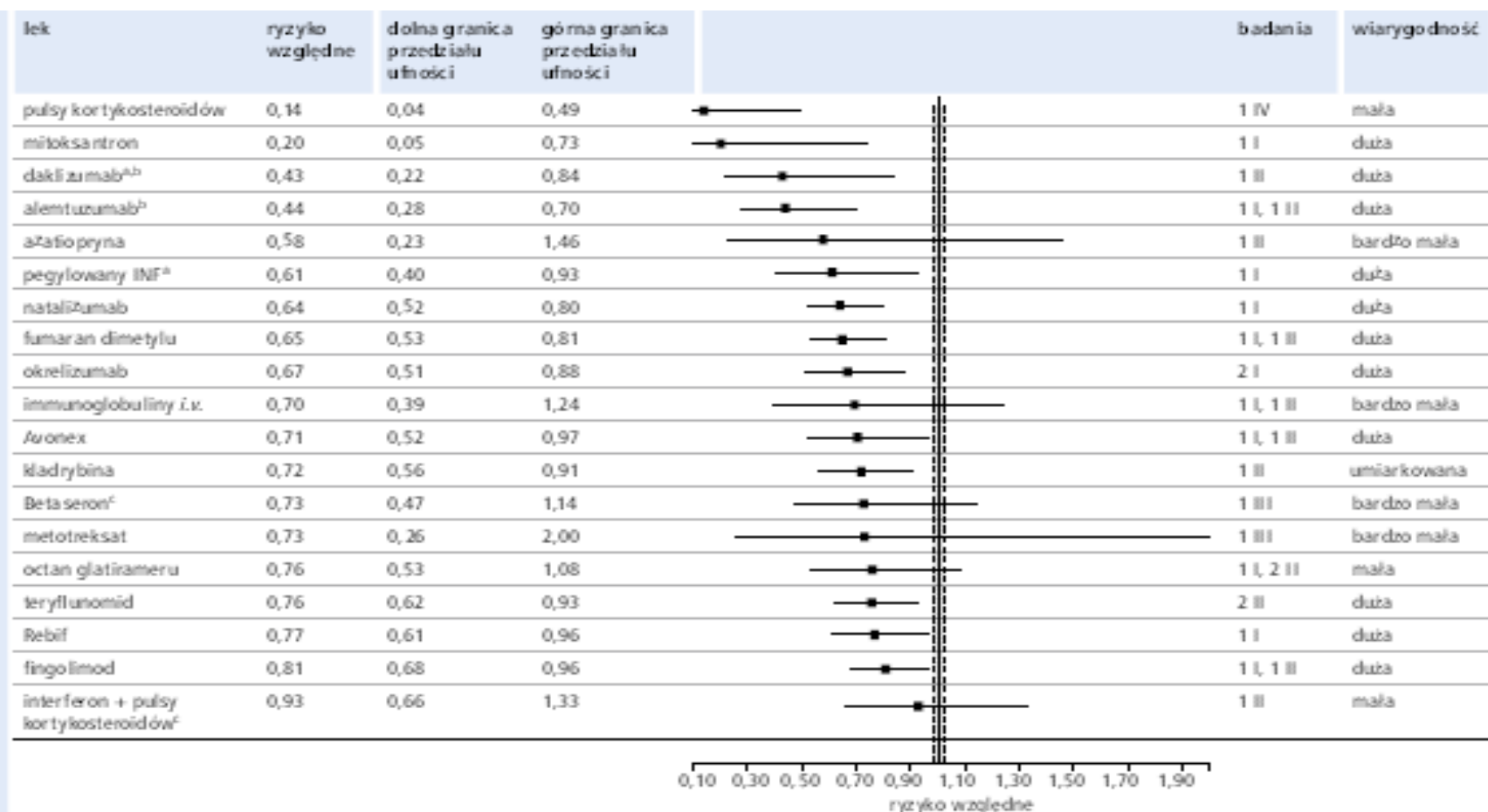
- alemtuzumab
- natalizumab

Efekt leczenia na częstość rzutów w postaci Rzutowej – 2 lata



^a W porównaniu z INF- β -1a s.c. 44 μ g 3 razy w tygodniu. ^b Proszę zwrócić uwagę na ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa na stronie 33^{BA}.

Wpływ leczenia na postęp choroby

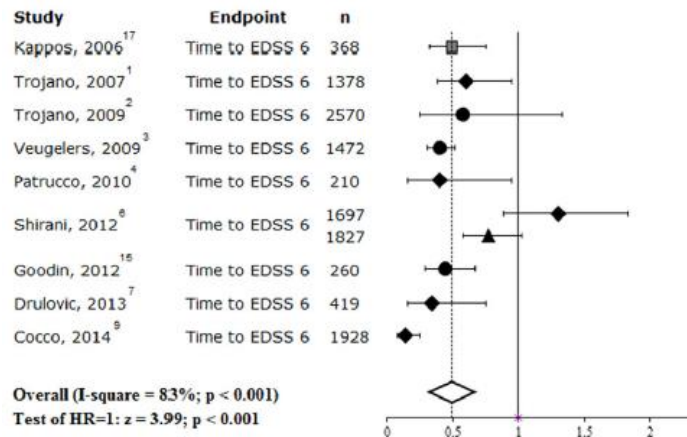


^a Efekty leczenia oceniane po 18 miesiącach. ^b W porównaniu z INF-β-1a. ^c Efekty leczenia oceniane po 3 latach. ^d Proszę zwrócić uwagę na os trzebień dotyczące bezpieczeństwa na stronie 33^{ba}.

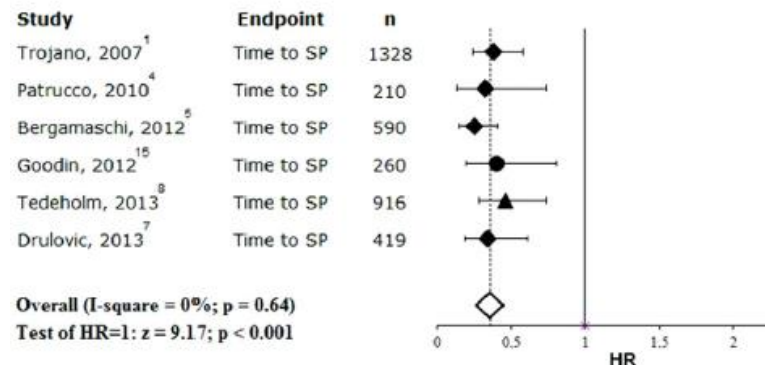
Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

- 14 badań, 13,238 RRMS pacjentów, mediana okresu obserwacji 8.5yrs (4.5-21)
- Forest plott of metaanalysis

Time to EDSS 6



Time to SP



Decyzje terapeutyczne- skuteczność/bezpieczeństwo



Hauser SL, Chan JR. Oksenberg JR. Multiple Sclerosis: Prospects and Promise. Ann Neurol 2013,74, 317-327

Efekt Leczenia a bezpieczeństwo

	Relapses	Disability	Active lesions	Brain atrophy	Safety & tolerability
IFN/GA	+	+/-	++	-	+++
Natalizumab	+++	+++	+++	+	+/-
Alemtuzumab	+++	+++	+++	++	+/-
Fingolimod	++	++	++	+++	+
Teriflunomide	+	++	++	++	++
Fumarate	++	+	+++	++	++
Ocrelizumab	+++	+++	+++	++	+?
Daclizumab	++	+	++	+	++?
Cladribine	+++	+++	+++	++	+

Nowe leki, nowe problemy

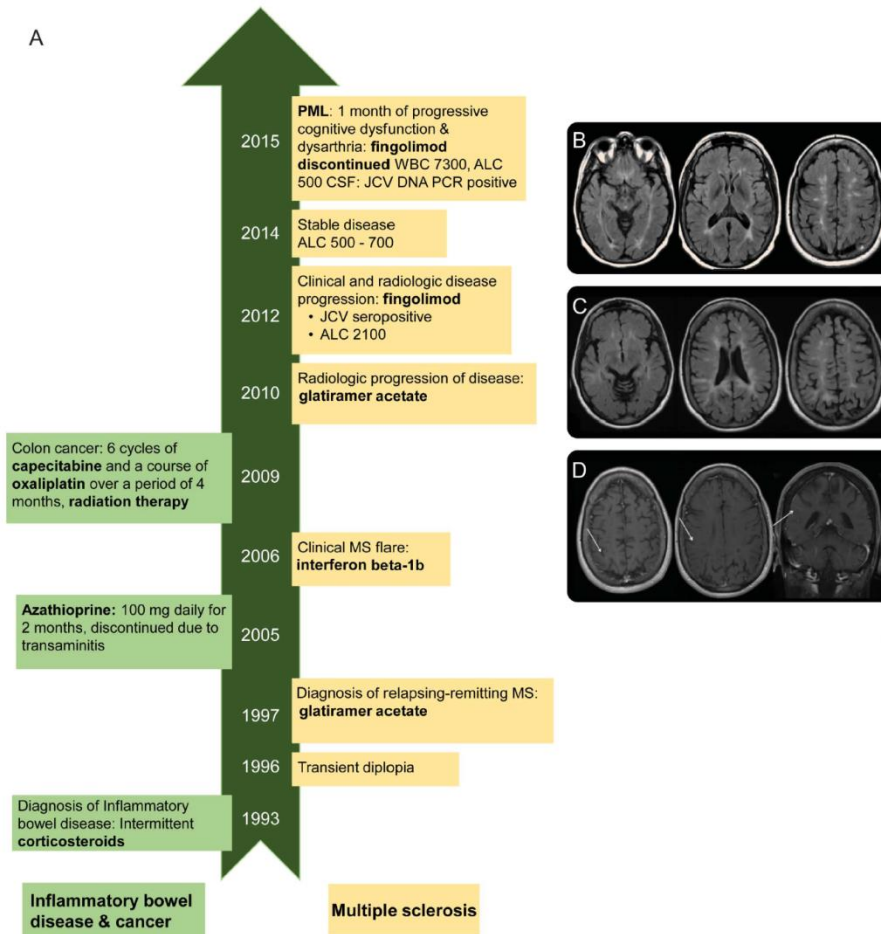
Treatment	Problem
Fingolimod	Bradycardia, 1 st - & 2 nd degree AV block, macular edema, hepatic enzymes, basalioma, viral infection (<i>Herpes</i>), PML, criptococcus meningitis
Teriflunomide	Hepatic enzymes elevations, lymphocytopenia, hair thinning, nasopharyngitis, peripheral neuropathy?
Dimethyl Fumarate (BG-12)	GI symptoms, flushing, myalgia, dizziness, headache, infections, ,PML
Cladribine	Lmphocytopenia, reactivation of latent TB, herpes zooster, infections, malignancy?
Ocrelizumab	Infusion associated reactions, infections, thrombotic microangiopathy, PML?
Daclizumab	Hepatic enzymes elevation, infections, autoimmune hepattis (1 death), cutaneous events (rash, eczema, acne, erythema, seborrheic dermatitis)

Zmiany skórne w czasie leczenia daklizumabem
u 77%, umiarkowane lub silne u 19%, przerwa w leczeniu 13%
od wczesnych faz leczenia do 40 miesiecy.



PML - nie tylko po natalizumabie

Fingolimod

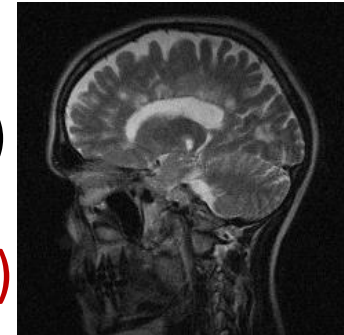


Fingolimod: Tirisham V. Gyang et al. Neurology 2016;86:1843-1845

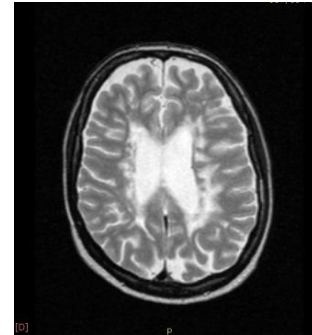
Zespół odbicia może wystąpić po zaprzestaniu leczenia

- Kobieta- obecnie 42 lata
 - 1993: RRMS
 - 2006: rozpoczęła **fingolimod** (EDSS 5)
 - Częste infekcje
 - 01/2010: zakończyła leczenie (**EDSS 3**)
 - **Po 2 miesiącach szybkie pogorszenie (EDSS 9)**
 - Obecnie EDSS 8

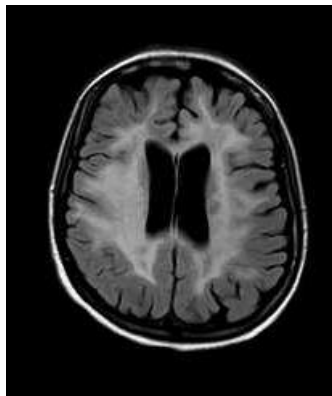
2006



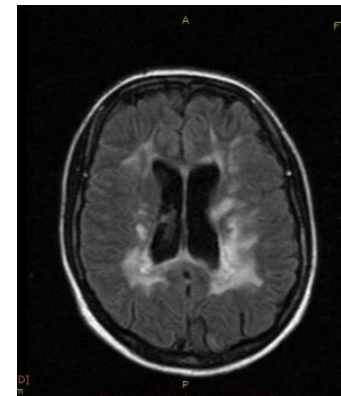
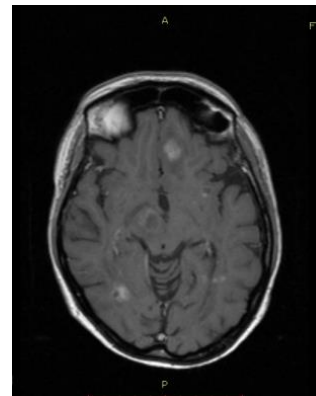
2009



06/2010



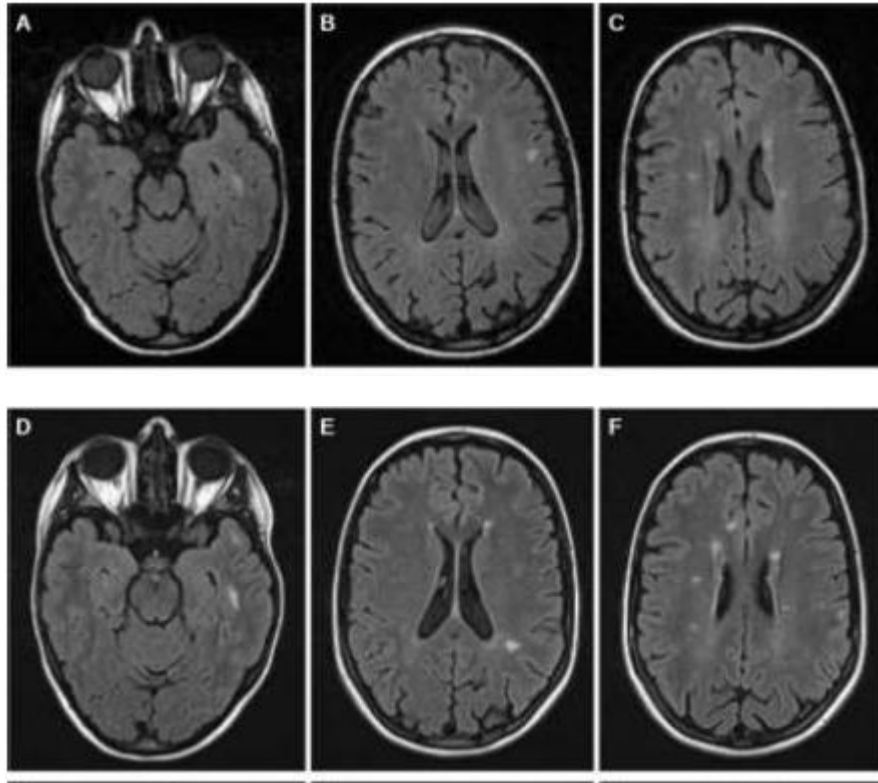
03/2010



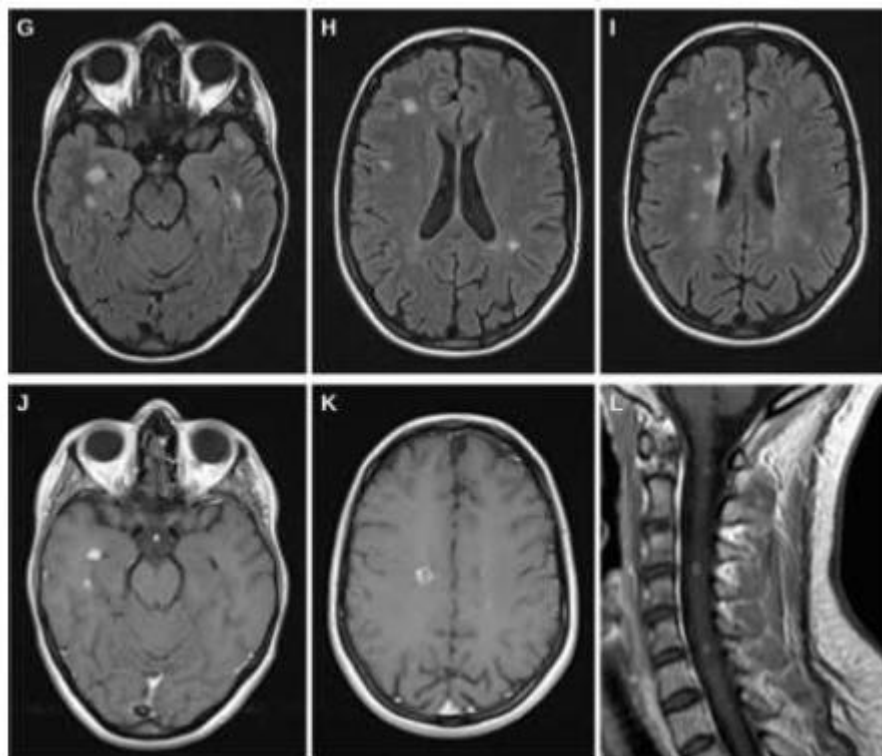
Pogorszenie po siponimodzie

- 24 letnia kobieta, 2 rzuty w ciągu 4 lat, EDSS 2,5 ARR 0,5
- Siponimod 2 mg/dz, przez 6 lat, ARR 0,28
- Zakńczenie badania, po 10 tyg. Fumarat, a po 12 tygodniach rzut (zaburzenia czucia po lewej stronie), EDSS 2,5.
- Otrzymała MP 5 dni, przejściowa poprawa, ponowny rzut po 6 tygodniach EDSS 3

Flair przed (A-C) i po zakończeniu leczenia(D-F)



12 tygodni po zakończeniu leczenia Flair (G-I) i Gd+ (J-L)



Zjawisko odbicia po odstawieniu fingolimodu

ORIGINAL ARTICLE

Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound?

J. Fraus^a, M. P. Sormani^b, A. Signor^b, S. Realmuto^c, D. Barocchini^d, P. Annovazzi^d, E. Signorile^a, G. T. Maniscalco^d, S. La Gioia^a, C. Cordio^b, B. Frigeni^b, S. Rasia^b, G. Fenu^a, R. Grazzi^d, A. Santoni^d, R. Lanzillo^a, M. L. Stromillo^b, S. Rossi^m, B. Forciⁿ and E. Cocco^a on behalf of the IMUST study group

^aDepartment of Medical Sciences and Public Health, University of Padua, Padua; ^bDepartment of Health Sciences, University of Padua, Padua; ^cDepartment of Medical Sciences, University of Padua, Padua; ^dDepartment of Medical Sciences, University of Padua, Padua

EDITORIAL

A. Cielonkowska^a and D. Mirowska-Guzel^b

^a2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, and ^bChair and Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: A. Cielonkowska (a-mail: czielonkowska@ipin.edu.pl)

100 pacjentów leczonych fingolimodem
minimum 6 m, odstawienie leku

14% rzut w ciągu 3 m,

12% 3-6 m

5% odbicie definiowane klinicznie

Koszty leczenia stale rosną, nowe leki 80 000 USD/rok

- 5 kroków aby je zmniejszyć
 - **leczyć rzeczywiście chorych, czy rzut**
 - obniżyć koszty leczenia rzutu
 - optymalna dawka
 - leki nie rejestrowane
(rituximab)
 - **czy leczenie bez końca**

Bourdette. Neurology, 2016, 87, 1532-33, 847-855



POLECAM

Podsumowanie praktycznych zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego przebieg stwardnienia rozlanego u dorosłych

Raport Guideline Development, Dissemination and Implementation
Subcommittee of the American Academy of Neurology

Zalecenie 2b

Lekarz musi omawiać z chorym na stwardnienie rozsiane decyzje dotyczące leczenia przez cały okres trwania choroby (siła zalecenia A).

Zalecenie 9b

Lekarz i chory na stwardnienie rozsiane decydujący się zamienić natalizumab na fingolimod powinni rozpocząć leczenie nowym lekiem w ciągu 8–12 tygodni od odstawienia natalizumabu (z innych powodów niż ciągła lub planowana zmiana w ciągu) w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu aktywności choroby (siła zalecenia B).

STWARDNIENIE ROZSIANE NIE ZAWSZE PROSTE ROZPOZNANIE



Pomyłki diagnostyczne

- 122 amerykańskich neurologów wzięło udział w **badaniu ankietowym**
- 95,1% neurologów spotkało przynajmniej jednego pacjenta z rozpoznaniem SM, co do którego mają silne przekonanie o **błędnej diagnozie**
- 39,7% neurologów uważa, że w ciągu minionego roku spotkało **3-5** takich pacjentów

CONTEMPORARY
ISSUES IN
NEUROLOGIC
PRACTICE

“Undiagnosing” multiple sclerosis

The challenge of misdiagnosis in MS

Andrew J. Solomon, MD
Eran P. Klein, MD, PhD
Dennis Bourdette, MD

Correspondence & reprint requests to Dr. Solomon: andrew.solomon@uvm.edu

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical characteristics of encounters with patients misdiagnosed with multiple sclerosis (MS).

Methods: A cross-sectional Internet-based physician survey of MS specialists was performed.

Results: The response rate for the survey was 50.4%. Of those who responded, the majority (95%) reported having evaluated 1 or more patients who had been diagnosed with MS, but who they strongly felt did not have MS, within the last year. The majority of respondents (>90%) also reported the use of disease-modifying therapy in a proportion of these patients. Most respondents (94%) found clinical encounters with these patients equally or more challenging than giving a new diagnosis of MS. Fourteen percent of respondents reported that they did not always inform such patients of their opinion that they did not have MS.

Conclusions: The misdiagnosis of MS is common and has significant consequences for patient care and health care system costs. Caring for a patient with a misdiagnosis of MS is challenging, and at times honest disclosure of a misdiagnosis represents an important ethical concern for neurologists. More data are needed on this patient population to improve diagnostic acumen and the care of these patients. *Neurology*® 2012;78:1986–1991

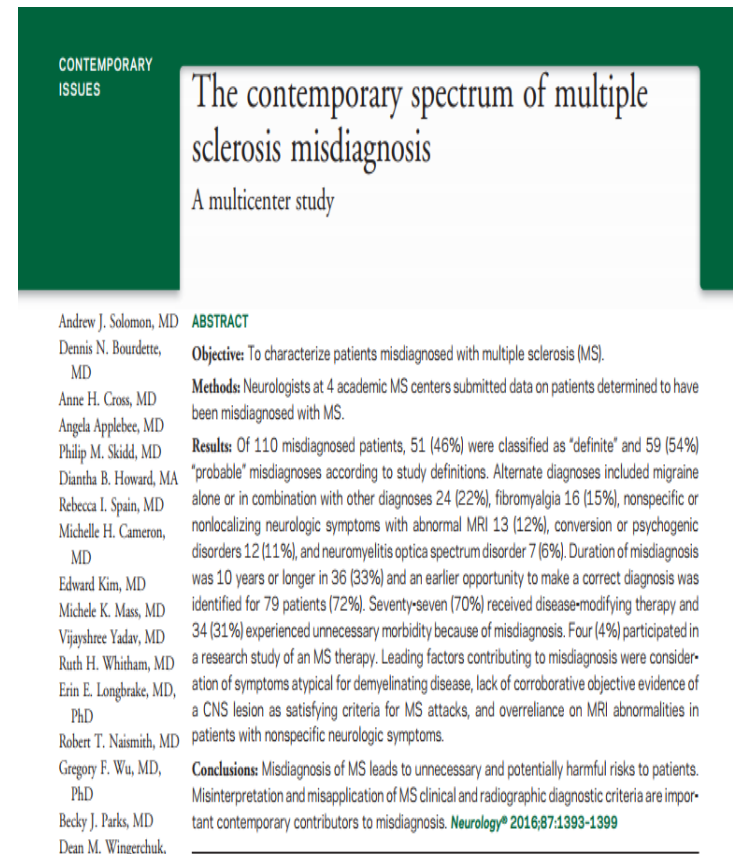
Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. “Undiagnosing” multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology* 2012;78:1986–1991.

STWARDNIENIE ROZSIANE NIE ZAWSZE PROSTE ROZPOZNANIE



Stany chorobowe błędnie rozpoznane jako stwardnienie rozsiane (**grupa 110 chorych** ze stwierdzonym błędnym rozpoznaniem SM)

- Migrena – 22%
- Fibromialgia – 15%
- Niespecyficzne objawy neurologiczne z towarzyszącymi nieprawidłowościami w MRI – 12%
- Zaburzenia konwersyjne/psychogenne – 11%
- Neuromyelitis optica – 6%



Andrew J. Solomon, Dennis N. Bourdette, Anne H. Cross i wsp. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. A multicenter study. *Neurology*, 2016; 87:1393–1399

Table 1 Diagnoses and syndromes mistaken for multiple sclerosis

	Nb. (%)
Migraine alone or in combination with other diagnoses	24 (2.2)
Fibromyalgia	16 (1.5)
Nonspecific or nonlocalizing neurologic symptoms with abnormal MRI	13 (1.2)
Conversion or psychogenic disorder	12 (1.1)
Neuromyelitis optica spectrum disorder	7 (0.6)
Clinically isolated syndrome	3 (0.3)
Neurodegenerative cerebellar syndrome	2 (0.2)
MRI changes caused by vascular disease	2 (0.2)
Parkinsonism with nonspecific white matter abnormalities	2 (0.2)
"Radiologically isolated syndrome"	2 (0.2)
Cervical spondylosis with myelopathy	2 (0.2)
Genetic leukodystrophy	2 (0.2)
Idiopathic transverse myelitis	2 (0.2)
Noninflammatory myelopathy	2 (0.2)
Nonspecific symptoms with positive CSF OCBs	2 (0.2)
Stroke, nonembolic	2 (0.2)
Anti-Ma2 paraneoplastic syndrome	1 (0.1)
Acute disseminated encephalomyelitis	1 (0.1)
Astrocytoma	1 (0.1)
Mitochondrial disorder	1 (0.1)
Neurosarcoidosis	1 (0.1)
Moyamoya disease	1 (0.1)
Hypertension and alcohol abuse	1 (0.1)
Neuropathy	1 (0.1)
Unclear diagnosis; complaints of paresthesias	1 (0.1)
Nonspecific or nonlocalizing neurologic symptoms with normal MRI	1 (0.1)
Viral meningoencephalitis with subsequent abnormal MRI and acute labyrinthitis	1 (0.1)
White matter lesions due to TNF- α inhibitor use for psoriasis	1 (0.1)
Behçet syndrome	1 (0.1)
CADASIL	1 (0.1)
Degenerative joint disease of lumbar spine	1 (0.1)

Abbreviations: CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; OCB = oligoclonal band; TNF- α = tumor necrosis factor α .

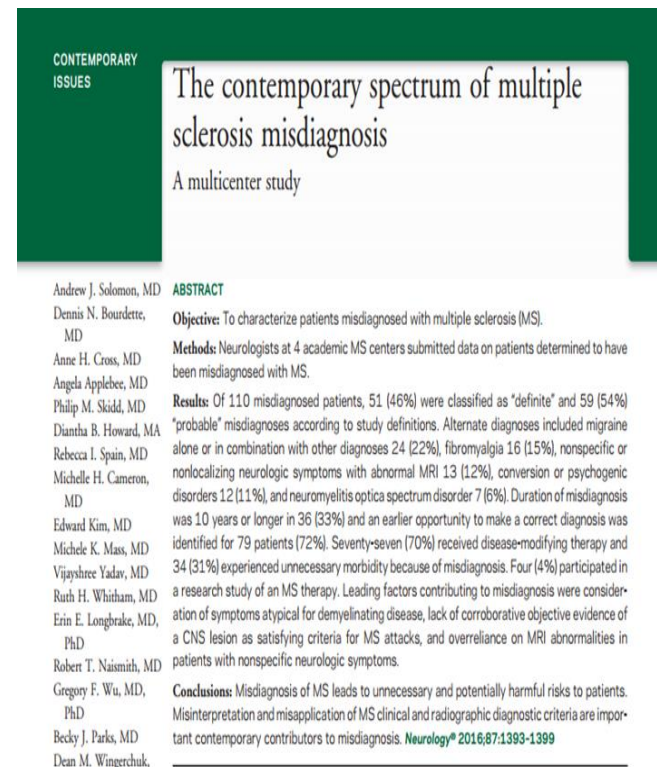
ARDNIENIE ROZSIANE ZE PROSTE ROZPOZNANIE

Andrew J. Solomon, Dennis N. Bourdette, Anne H. Cross i wsp. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. A multicenter study. *Neurology*, 2016; 87:1393–1399

STWARDNIENIE ROZSIANE NIE ZAWSZE PROSTE ROZPOZNANIE

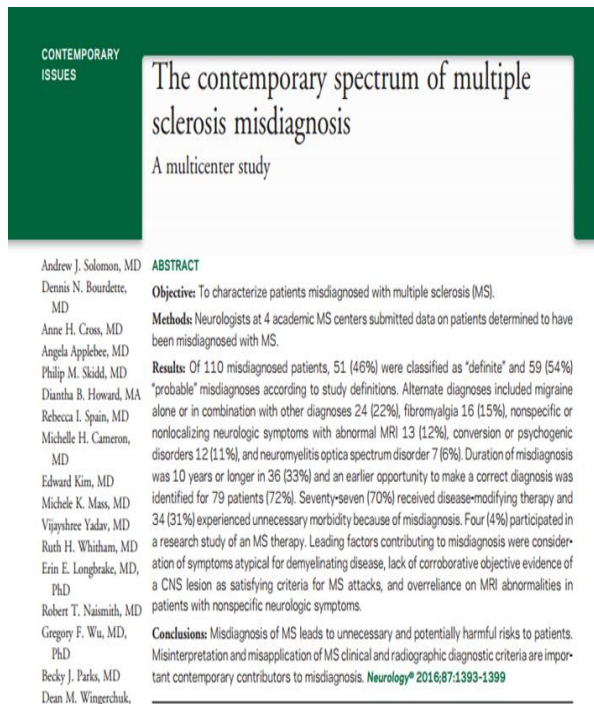


- **Czas trwania** błędnej diagnozy wynosił 10 lat lub więcej w 33% przypadków.
- **Możliwość** wcześniejszej **korekty** błędnego rozpoznania zidentyfikowano dla 72% pacjentów.
- 70% chorych otrzymało **leczenie modyfikujące** przebieg choroby, 4% uczestniczyło w próbach klinicznych.



Andrew J. Solomon, Dennis N. Bourdette, Anne H. Cross i wsp. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. A multicenter study. *Neurology*, 2016; 87:1393–1399

STWARDNIENIE ROZSIANE NIE ZAWSZE PROSTE ROZPOZNANIE



Sugerowane **przyczyny** błędów diagnostycznych

- **Niewłaściwe zastosowanie kryteriów** diagnostycznych klinicznych i rezonansowych
- **Błędna interpretacja** objawów/pogorszenia jako rzutu
- **Brak obiektywnego potwierdzenia**, że objawy historyczne, podawane w wywiadzie, miały podłoże demielinizacyjne

Andrew J. Solomon, Dennis N. Bourdette, Anne H. Cross i wsp. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. A multicenter study. *Neurology*, 2016; 87:1393–1399

Rzut

- Rzutem nie są:
 - nowe albo nawracające objawy neurologiczne, które rozwijały się powoli przez okres kilku miesięcy (postępująca faza choroby)
 - nowe albo nawracające objawy, które pojawiły się w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu

Rzuty

zdarzają się na początku choroby niemal u wszystkich pacjentów

- Kliniczne pogorszenie trwające dłużej niż 24 godz. nie spowodowane infekcją albo gorączką
- MRI - aktywne zmiany T1 Gd+ (albo wzrost liczby nie aktywnych zmian w T2)