

'NMOSD Tedavisi'

Dr. Serhan Sevim
Mersin Üniversitesi Nöroloji A. D.

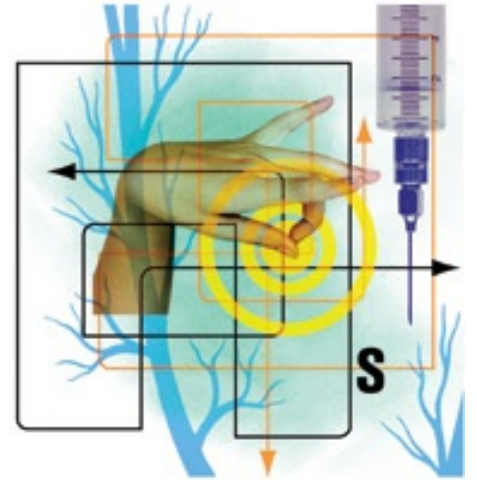
serhansevim33@gmail.com

17 Şubat 2019

Ankara

Sunum Planı

- Atak Tedavisi
- Profilaktif Tedavi
- Denemekte olan tedaviler



NMOSD-Atak Tedavisi

- Amaç atak süresini kısaltmak, oluşacak engellilikleri önlemek
- Ataklar MS'le karşılaştırıldığında daha ağırdır, ağır sekel bırakabilir, ölümcül olabilir
- Progresif seyreden ya da sonradan progresif faza geçen hasta çok az
- Atakların erken ve etkin tedavisi en az progresyon profilaksisi kadar önemli

NMOSD-Atak Tedavisi

- 3-10 gün 1000mg metilprednizolon(MP) ve ardından 2-8 hafta 1mg/kg oral uygulama
- Yanıt vermeyen hastalarda plazmaferez(PLEX)
- Önceki ataklarında PLEX etkinse MP+PLEX öneriliyor
 - EDSS artışı → MP+PLEX = %35; sadece PRED=%65

Abboud, Mult Scler, 2016

NMOSD-Atak Tedavisi

- MP ve PLEX tedavisini yanıt vermeyen ve IVIG uygulanan 11 hastanın 5'inde EDSS azaldı, 5'inde aynı kaldı

Elsone, Mult Scler, 2014

- Bazı gözlemsel çalışmalarda anti-MOG (+) hastaların MP'a yanıtı daha iyi

Jarius, J Neuroinflamm, 2016

Steroidler

- T ve B lenfosit ve nöronal hücrelerde özgün membran reseptörleri
- Genomik + nongenomik antiinflamatuvar etki gösterirler (*dual etki*):
 - **Genomik yol:** Düşük dozla ve adrenal uyarıyla sitozolik reseptör aktivasyonu
 - **Nongenomik yol:** Hızlı tedavi yanıtı → membran üzerine direkt etki → iyon transportu bozulur → bölünen T hücrelerinde apoptoz indüklenir

Gold, Neuroimmunol, 2001, Frohman, Neurotherapeutics, 2007

Steroidler

- MSS'e inflamatuvar hücre göçünü engeller
- İntratekal IgG sentezini, MBP antikorunu, adezyon moleküllerini ve nörodejenerasyon ürünlerini azaltır

Sloka, Mult Scler, 2005

- Kontrast tutulumunu azaltır *(7-9 hafta boyunca)*
- Ataklarda iyileşmeyi hızlandırır *(I. derecede kanıt)*

Durelli, Neurology, 1986

Metilprednizolon

- Kortizolün sentetik bir türevi
 - Etki süresi daha uzun, glukokortikoid etkisi ↑,
mineralokortikoid etkisi ↓
- Dolaşımdaki yarı ömrü **1.5** saat, metabolitlerinin yarı ömrü **4** saat
- Plazmada en yüksek konsantrasyona **2.** saatte, BOS'ta **6.** saatte ulaşır

Uygulama

- En sık 1mg/gün-3-10 gün süre ile
- Sabah saatlerinde uygulanması doğru (biyoriitm) mu?

Glass-Marmor, JNNP, 2007

- 60-90dk'da gidecek şekilde
- Prednol-L ampul 250mg
 - 4 ampul (1000mg/gün)
- 100-150ml medifleks içinde
 - DM ve HT varsa %5 Dx veya %0,09 NaCl tercih edilebilir
- İMT ve immunsupresanlarla birlikte uygulanabilir

Plazmaferez (PLEX)

- Santral ya da periferik venöz kateterle
- Plazma volümünün 1,5 katı gün aşırı değiştirilir
 - Toplam 5-7 uygulama
- Yan etkiler (Ciddi komplikasyon riski %5-8)
 - Tromboz, sepsis, pnömotoraks, anafilaksi, hipotansiyon, sıvı-elektrolit dengesizliği
- Kontrendikasyonlar
 - Aktif infeksiyon, hipotansiyon, bradikardi, dehidratasyon, lökopeni



NMOSD-Profilaksi

- MS'in aksine immunomodölatör tedaviler etkisiz
 - İmmunsupresif ilaçlar uygulanır
 - Randomize plasebo kontrollü çalışmalar yok, uygulamalar ampirik
 - En sık Rituksimab (RTX), Mikofenolat Mofetil (MM) ve Azathiopurine (AZA)
 - iki retrospektif çalışmada RTX ile hastaların yarısında remisyon
- Mealy, JAMA Neurol; Torres, J Neurol Sci, 2015
- Bunlar dışında MTX, CYC ve MRX

Rituximab

- 1997den beri B hücreli lenfomalarda kullanılmakta
- B hücrelerinin yüzeyinde yer alır
- Kan beyin bariyerini geçemez, çok küçük bir kısmı difüzyon yoluyla SSSne geçer
- BOS düzeyi genellikle serum düzeyinin %1'i kadar
- Yarı ömrü 120 saat, vücutta 6-9 ay kadar kalabilir
- 1 ay içinde dolaşımdaki CD20 (+)B hücreleri harap eder
- B hücrelerinin normal düzeye gelmesi 9-12 ay sürer

Rituximab

- Randomize kontrollü çalışma yok
- 438 hastayı içeren metaanalizde ARR 0,79 oranında azalma, EDSS 0,64 iyileşme, %26sında yan etkiler
 - %10→infüzyonla ilişkili reaksiyon, %9 → enfeksiyon %5 → peristan lökopeni ve 2 → hastada PRES, 7 → hastada ölüm

Danmato, JAMA Neurol, 2016

Mikofenolat Mofetil

- 1980'den beri organ transplantasyonunda ve otoimmün hastalıklarda (off-label) kullanılıyor
- Aktif metaboliti mikofenolik asitin (MFA) yarı sentetik türevidir
- Yarı ömrü 17 saat
- İnozin 5 fosfat dehidrojenaz Tip II'yi bloke ederek IFN-gama, IL-6 ve oksidatif stresi azaltır
- T ve B hücre proliferasyonunu, transendotelial migrasyonunu, makrofaj aktivasyonunu, Ig üretimini baskılar

Allison, Immunopharmacology, 2000

Mikofenolat Mofetil

- Günlük doz 1500-3000 mg
- 2000mg/gün kullanan 67 naif hastanın %49'unda 2 yıllık gözlem süresince yeni atak \emptyset ; %80'inde EDSS'de stabilizasyon ya da iyileşme

Montcuquet, Mult Scler, 2017

- İlk 2-3 ayında birlikte oral steroid verilmesi öneriliyor
- Yan etkiler (%20) hastaların GIS ve enfeksiyon artışı şeklinde
- Genelde iyi tolere edilen bir ilaç

Azathiopurine

- 1960'larda böbrek transplantasyonunda kullanıldı
- 6-merkaptopürin'in öncü formu, yarı ömrü 1 saat
- Önce doğrudan 6MP'e ardından da aktif metaboliti 6-tiyosinosinik aside dönüşür
- 6-tiyosinosinik asit bir pürin antagonisti → RNA ve DNA sentezini bloke eder
- T hücre aktivasyonunu, antikor oluşumunu ve dolaşımdaki monosit ve granülosit sayısını azaltır.
- İkiye bölünmüş dozlarla günde 2-4mg/kg şeklinde kullanılır

Azathiopurine-Çalışmalar

- 200'den fazla AQP4 (+) hastanın değerlendirildiği çalışmada ARR'yi %70 oranında azalttığı gösterildi

Costanzi, 2011, Neurology

- AZT 3-4mg/kg/gün + 3-6 ay 1mg/kg/günMP
 - 100 hastanın izlemi: İlk 5 yıl içinde 'hazard ratio'da %80 avantaj;
Ortalama 8 yıllık izlemde ciddi yan etkiler Ø
 - En sık görülen yan etkileri GIS, KCFT artışı, alopesi ve enfeksiyonlar

Mealy, JAMA Neurol, 2014

- Etkinliği MM ve RTX'a göre daha düşük

Jeong, Mult Scler 2016; Nikoo, J Neurol, 2017

NMOSD-Profilaksisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Başlangıç Dozu	Yan Etkiler
Rituximab	Bir hafta arayla 2-4 kez 1000mg	Enfeksiyon, lökopeni, KCFT↑, PML (çok nadir)
Azathiopurine	2-4mg/kg/gün (oral steroidle birlikte)	Bulantı, diyare, lökopeni, cilt döküntüsü, KCFT↑ lenfoma riskinde ↑
Myocophelona mofetil	1000-2000mg/gün (oral steroidle birlikte)	Fotosensivite, baş ağrısı, konstipasyon, enfeksiyon, lökopeni, KCFT↑, PML (çok nadir)
Mitoxantrone	12mg/m ² (3-6 ay süreyle)	Bulantı, saç dökülmesi, lökopeni, amenore, cilt döküntüsü, KCFT↑, kalp yetmezliği, akut lösemi (çok nadir)
Methotrexate	Haftada 7.5mg (oral steroidle birlikte)	Pnömoni, GİS yan etkiler, sitopeni, hepatotoksisite

Denenmekte olan tedaviler

- Tocilizumab:** IL-6 reseptörüne bağlanır, RA'te kullanıldı
 - Plazmablastların yaşam süresini kısaltır, AQP4-ab oluşumunu azaltır; iki Faz III çalışması sonlandı
- Satralizumab:** IL-6 reseptörünü hedef alır bağlanır
 - Faz III sonuçları Ekim 2018'de açıklandı
 - ARR'nı %62 azalttı. (HR = 0,38)
 - ARR 48. ve 98. haftalarda satralizumab %89 ve %78; plaseboda %66 ve %59

Denenmekte olan tedaviler

•**Ecilizumab**:Kompleman proteini C5'i bloke ederek kompleman kaskadını bozar

- Açık etiketli prospektif bir çalışmada atak sıklığını ve engelliği azalttığı gösterildi [Pittock, Lancet Neurol, 2013](#)
- Faz III sonuçları:
 - Ecilizumab grubunda 48 hafta sonunda hastaların %98'i plasebo grubunun %6'ü ataksız

Denenmekte olan tedaviler

•**Aquaporumab**: rekombinan insan MKA; Fc bölümü AQP4'e sıkıca bağlanır, Fc bölümü ise kompleman kaskadını bloke eder

➤ Hayvan modellerinde lezyon gelişimini bloke etti

Tradtrantip, *Ann Neurol*, 2012, Verkman, *Acta Pharmacol Sin*, 2011

•**Silvastat**: Japonya'da ARDS'nda kullanılıyor; 'nötrofil elastazı' bloke eder, hayvan modellerinde ve AQP4-IgG enjekte edilen farelerde inflamasyonu belirgin şekilde azalttı

➤ Hayvan modellerinde lezyon gelişimini bloke etti

Herges, *Mult Scler*, 2012; Saadoon, *Ann Neurol*, 2012

Denenmekte olan tedaviler

- Cetirizine:** Antihistaminik;

- beyinlerine AQP4-ab enjekte edilen farelerde lezyon yükünü ve eozinofil infiltrasyonunu azalttığı gösterildi

Zhang, J Clin Invest, 2013

- Ufukta görünenler:** İmmuntoleransı yenileme teknikleri:

- DNA aşılama
- tolerojenik dendritik hücre uygulamaları
- peptid eşleme



‘Yan etkisi olmayan tek ilaç sevdiğine sarılmaktır’