

Szájon át szedhető immunmoduláns kezelési lehetőségek szklerózis multiplexben

ILJICSOV ANNA, PÁL ZSUZSANNA ÉS SIMÓ MAGDOLNA

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

A relapszáló-remittáló szklerózis multiplex tartós immunmoduláns kezelésére a 2010-es évekig, 15 éven át csak parenterálisan alkalmazható készítmények álltak rendelkezésre. Örvedetes módon az elmúlt néhány évben hazánkban is elérhetővé váltak új hatásmechanizmusú és szájon át szedhető gyógyszerek is, amelyek révén szélesebbé váltak a kezelési lehetőségek. Így a terápiás döntés meghozásakor is több, illetve új szempontokat is figyelembe kell venni, valamint a korábbiaktól eltérő mellékhatásprofil miatt a beteggondozás gyakorlata is módosult. Az alábbiakban ismertetjük a per os adagolású első és másodvonalbeli gyógyszerek hatásmechanizmusát, farmakokinetikáját, a hatékonyságukat igazoló nemzetközi vizsgálatokat, az előforduló mellékhatásokat, és az alkalmazásukra vonatkozó gyakorlati javaslatokat.

(Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(4): 197–205)

Kulcsszavak: relapszáló-remittáló szklerózis multiplex, immunmoduláns kezelés, per os terápiák

Az 1990-es évek óta ismert és használt, parenterális immunmoduláns készítmények (interferon-béta és glatiramer-acetát) hatékonyan enyhítik a relapszáló-remittáló szklerózis multiplex aktivitását, amely a relapszusráta csökkenésében nyilvánul meg (IFNB MS Study Group, 1993). Az öninjekciózás nehézségei, a terápiarezisztens esetek és az előforduló mellékhatások miatt azonban az évek során számos új molekulát fejlesztettek, amelyek közül a klinikai gyakorlatba beléptek per os adagolású készítmények is. Ezek közül a Magyarországon már törzskönyvezett és forgalomba került immunmodulánsokat és immunszuppresszánsokat tekintjük át részletesen. A ma rendelkezésre álló gyógyszerek teljes listája az 1. táblázatban látható.

ELSŐ VONALBELI KÉSZÍTMÉNYEK

A 2010-es McDonald kritériumok (Polman et al., 2011) teljesülése esetén a szklerózis multiplex diagnózisa kimondható. Míg a primer és szekunder progresszív kórfarmákban jelenleg csak tüneti terápia áll rendelkezésre (kivéve az interferon béta-1b, amely bizonyos megkötésekkel a szekunder progresszív esetekben is alkalmazható), a relapszáló-remittáló kórfarmában a hagyományos, parenterális adagolású készítmények mellett két új, per os gyógyszer is

választható a kezelés elkezdésére: a dimetil-fumarát (DMF) és a teriflunomid (TFN).

Az európai törzskönyv szerint mindkét készítmény ugyanazokkal a feltételekkel írható fel ebben a kórfarmában, mint a többi, parenterális első vonalbeli gyógyszer: ha a 18 évnél idősebb betegnél legalább két klinikai esemény (relapszus) jelentkezik a kezelés előtti két vagy három éven belül (az alkalmazási előírás szerint).

Dimetil-fumarát

A fumársav származékait évek óta hatékonyan alkalmazzák pszoriázis kezelésére. A DMF hatásmechanizmusának részletei még tisztázásra várnak, de valószínűleg elsősorban egy transzkripciós faktor (Nrf2: nuclear factor related erythroid-2-related factor 2) aktiválásával fejt ki antioxidáns hatását. Emellett elősegíti egyes gyulladáscsökkentő citokinek (pl. IL-10) termelését és az aktivált T-limfociták apoptózisát, miközben gátolja a proinflammátoros citokinek (pl. IL-1, TNF- α) szintézisét (Burness & Deeks, 2014).

A lenyelt DMF döntő része a vékonybélben hidrolizálódik aktív metabolittá, a monometil-fumaráttá. Ez felszívódás után később a citromsav-ciklusban bomlik le vízzé és szén-dioxiddá, így nagyrészt ennek kilégzésével ürül ki a szervezetből – kisebb része

1. táblázat Magyarországon elérhető készítmények relapszáló-remittáló szklerózis multiplex tartós kezelésére

hatóanyag	adagolás	gyári név
ELSŐ VONALBELI KÉSZÍTMÉNYEK		
dimetil-fumarát	2x240 mg/nap per os	Tecfidera®
glatiramer-acetát	napi 1x szubkután injekció	Copaxone®
interferon béta-1a	heti 1x intramuszkuláris injekció	Avonex®
	hetente 3x szubkután injekció	Rebif®
interferon béta-1b	kétnaponta 1x szubkután injekció	Betaferon®
	kétnaponta 1x szubkután injekció	Extavia®
teriflunomid	1x14 mg/nap per os	Aubagio®
MÁSODVONALBELI KÉSZÍTMÉNYEK		
fingolimod	1x0,5 mg/nap per os	Gilenya®
natalizumab	28 naponta 1x300 mg infúzióban	Tysabri®

a vesén keresztül és a széklettel. A szervezetben nem akkumulálódik, felezési ideje rövid (kb. 1 óra). A metabolizmusa független a citokróm P450 rendszertől, azt nem indukálja, így az ilyen jellegű gyógyszer-interakció nem jellemző. Az adagolást nem szükséges módosítani máj- vagy vesekárosodás esetén sem (Tecfidera Alkalmazási előírás, 2015).

Hatékonyságát relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben két multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak, III. fázisú vizsgálat igazolta. A két éven át tartó DEFINE vizsgálatban a placebo-hoz képest a 2x240 mg DMF-tal kezelt csoportban elsődleges végpontként szignifikánsan kisebb volt a relapszust mutató betegek aránya (27% vs 46%), valamint az éves relapszusráta (annualized relapse rate, ARR: 0,17 vs 0,36), és a tartós tüneti progresszió (16% vs 27%) (Gold et al., 2012). Emellett a hatóanyag szignifikánsan csökkentette a koponya MR-en látható halmozó gócok és az új vagy növekvő T2-jelintenzív gócok számát. A CONFIRM vizsgálatban 1447 beteget négy karba soroltak: DMF 2x240 mg, DMF 3x240 mg, placebo és aktív komparátorként glatiramer-acetát (GA) kezelésben részesülőkre. Mindhárom kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az ARR (napi kétszeri DMF: 0,22, GA: 0,29, placebo: 0,4), a koponya MR-en látható új vagy növekvő T2-hiperintenz gócok száma és az új T1-hipointenz gócok száma a placeboval szemben. A tartós progressziót mutató betegek aránya nem különbözött szignifikánsan a csoportok

közt, ez a placebo-kezeltek körében is csak 17% volt (Fox et al., 2012). Megjegyzendő, hogy a vizsgálat szerkezete nem alkalmas a kétféle hatóanyag korrekt összehasonlítására.

A két study közös elemzése alapján a DMF 2x240 mg-os dózisa a placebo-hoz képest szignifikánsan, 49%-kal csökkenti az ARR-t, 43%-kal a relatív relapszuskockázatot és 32%-kal a tartós klinikai progresszió kockázatát (Fox et al., 2013). Továbbá, az MR-vizsgálatok szerint két év alatt az új vagy növekvő T2-hiperintenz gócok száma 78%-kal, a T1-hipointenz gócok száma 65%-kal, a gadolinium-halmozó gócok száma 83%-kal volt kisebb a placeboval kezelt csoporthoz képest (Miller et al., 2012).

A DEFINE, CONFIRM és ezek jelenleg is zajló kiterjesztése, az ENDORSE eddig összesített adatai szerint nem merült fel súlyos mellékhatás vagy biztonságossági aggály. A két leggyakoribb mellékhatás a kipirulás (a betegek 31-38%-ánál jelentkezett, 3-4% lépett ki emiatt a vizsgálatból) és a gasztrointesztinális panaszok, úgymint hányinger, hányás, hasmenés, puffadás, gyomorfájdalom (a betegek 36-41%-ánál jelentkezett, a betegek 5%-a emiatt hagyta abba a készítmény szedését). A DEFINE vizsgálat során a készítmény mellett gyakrabban fordult elő a transzaminázszintek emelkedése (a normálérték háromszorosa vagy magasabb: 6% a kezelt és 3% a placebo csoportban), azonban a CONFIRM vizsgálatban a két csoport között tekintetben nem volt különbség (6%).

A kezelt csoportban az első évben átlagosan 25-30%-kal csökkent a limfocitaszám, amely azonban csak a betegek 6-8%-ában esik 0,5 Giga/l alá és az első év után nem csökken tovább (Phillips et al., 2014). Az enyhe infekciók hasonló arányban fordultak elő a két csoportban (DMF: 56-64%, placebo 50-65%), elsősorban nátha, felső légúti hurut és húgyúti fertőzés. A súlyos infekciók és a daganatok ritkák voltak, és gyakoriságuk nem különbözött a kezelt és placebo csoportban (<2%).

A vizsgálatok alatt nem, de a kezelt betegek köréből 2014 novemberében egy fatális kimenetelű progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) esetet jelentettek (Rosenkranz et al., 2015). A négy éve kezelt beteg limfocitaszáma tartósan alacsony volt, és a központi idegrendszerben reaktiválódó JC-vírus tüneteit kezdetben relapsusznak tartották. Később egy másik, nem halálos PML esetről is beszámolt a forgalmazó cég, szintén limfopéniához társulva. Említést érdemel, hogy pszoriázis miatt DMF-tal kezelt betegek körében is ismerünk néhány PML-esetet. A készítmény gyógyszerismertetőjébe bekerült a PML kockázata és a vérkép gyakori ellenőrzésének javaslata.

Mivel csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, a gyógyszer szedése alatt a terhesség vállalása és a szoptatás nem javasolt. Az eddig regisztrált terheségek nem utaltak szignifikáns teratogén hatásra, azonban az FDA a készítményt a C-kategóriába sorolta.

A DMF-ot az Amerikai Egyesült Államokban 2013-ban, az Európai Unióban 2014-ben törzskönyvezték elsőként választható gyógyszerként, amelyet 2014 október 1-től az Országos Egészségbiztosítási Pénztár is támogat.

A DMF-ot tartalmazó kapszulát (Tecfidera) naponta kétszer kell bevenni, lehetőleg étkezés közben – ezzel csökkenthetők a hasi panaszok. Az első egy hét során 2x120 mg (külön kiszerezésben forgalmazott), azt követően 2x240 mg a terápiás adag. Gyakoribb mellékhatásai közül a jellemzően az arc, a nyak és a mellkas bőrén jelentkező kipirulás néha viszketéssel, égő érzéssel jár. Általában a gyógyszer bevétele után egy órán belül alakul ki és 15-30 perc alatt spontán megszűnik. A DMF előtt kb. fél órával bevett acetilszalicilát csökkentheti a gyakoriságát és az intenzitását. Mind a gasztrointesztinális, mind a bőrtünetek a kezelés első hónapja után többnyire jelentősen csökkennek.

A kezelés megkezdése előtt, illetve az első évben legalább háromhavonta indokolt a minőségi vérkép, a máj- és vesefunkció ellenőrzése. Élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása a DMF mellett ellenjavallt.

Teriflunomid

A TFN szelektíven és reverzibilisen gátolja a dihidrorotát-dehidrogenáz (DHODH) enzimet, amely a mitokondriumok belső membránján található és az aktivált limfociták nagy koncentrációban expresszálják. A DHODH kulcsfontosságú a pirimidin nukleotidok (citozin, uracil) de novo szintézisében, és így a DNS- és RNS-képzésben játszik szerepet. Megjegyzendő, hogy az enzim gátlása nem befolyásolja a pirimidinszintézis mentőútját, azaz a DNS- és RNS-lebomlás során felszabaduló bázisokat a sejt újra fel tudja használni és így nincs szó citotoxikus hatásról. A TFN tehát megakadályozza az aktivált, gyorsan osztódó B- és T-limfociták proliferációját (és ezzel az autoimmun folyamatokat), azonban nem teszi lehetetlenné a nyugvó limfociták osztódását, biztosított marad a védekezés a kórokozók ellen és a hemopoietikus sejtek osztódása.

A TFN hatására csökken az aktivált autoagresszív limfociták száma a periférián, és így kevesebb jut be belőlük a központi idegrendszerbe, ezáltal ott a demielinizáció és a degeneratív folyamatok is mérséklődnek.

Érdekesség, hogy a leflunomidot – amelynek aktív metabolitja a TFN – évek óta alkalmazzák aktív reumatoid artritisz és arthritis psoriatica kezelésére.

A TFN farmakokinetikáját a táplálék nem befolyásolja, így attól függetlenül is bevehető. A béltraktusból felszívódva erősen kötődik a plazmaproteinekhez és főként a plazmában oszlik el. Biohasznosulása közel 100%. A szervezetben alig metabolizálódik, így változatlan formában, nagyrészt az epén keresztül választódik ki, kisebb mennyiségben a vizelettel. Mivel nem veszi igénybe a citokróm P450 rendszert, azt nem indukálja, így az ilyen jellegű gyógyszer-interakció nem jellemző. A felezési ideje hosszú, megközelítőleg 19 nap (Aubagio alkalmazási előírás, 2015).

A III. fázisú vizsgálatokban két dózisban (napi 1x7 mg és napi 1x14 mg) alkalmazták a TFN-ot, végül az utóbbi adagolásban törzskönyvezték a gyógyszert, és az alább ismertetett eredmények is erre vonatkoznak. Az első, multicentrikus, placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálat, a TEMSO még 2004-ben indult. Elsődleges értékelési végpontja a két év során észlelhető ARR volt, amely a kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a placebohoz képest (0,37 vs 0,54), amely 31,5%-os relatív rizikócsökkenésnek felel meg. Másodlagos végpontjai közül kiemelendő a tartós klinikai progressziót mutató betegek aránya, amely szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelt körében (20,2% vs 27,3%) (O'Connor et al.,

2011). A második, a TOWER vizsgálat azonos bevonási kritériumokat alkalmazott, eredményei pedig egybehangzottak az előző vizsgálattal: szignifikánsan kisebb ARR a kezelt csoportban (0,32 vs 0,5), a másodlagos végpontok közül pedig a tartós klinikai progresszió ezúttal is alacsonyabb volt (15,8% vs 21,0%) (Confavreux et al., 2014). A vizsgálatok nyílt kiterjesztésének elemzése arra utal, hogy ez az előnyös hatás a továbbiakban is fennmarad. Az alcsoportok között sem mutatkozott számottevő különbség: a korábban más immunmodulánssal kezelt és terápia-naív, illetve aktívabb és enyhébb kórlefoyasú betegek körében egyaránt kimutatható a hatékonyság.

A következő III. fázisú vizsgálatban (TENERE) placebo helyett szubkután interferon béta-1a (IFNB-1a) és 7 mg, illetve 14 mg TFN közvetlen (head-to-head) összehasonlítására került sor. Az elsődleges végpont a terápiás sikertelenségig eltelt idő volt, amely definíció szerint vagy az első (terápia mellett bekövetkező) relapszusig, vagy a kezelés bármilyen okból (pl. mellékhatás, laboreltérés) történő felfüggesztéséig tartott. A vizsgálat nem mutatott ki szignifikáns különbséget a 14 mg TFN és az IFNB-1a között sem a terápia sikertelenségéig eltelt időben, sem a másodlagos végpontok közül az ARR, illetve a fatigue tekintetében. Az TFN-csoportban a sikertelenség oka gyakrabban volt relapszus (23,4% vs 15,5%), míg az IFNB-1a csoportban gyakrabban fordult elő a terápia felfüggesztése (24% vs 13,5%), ezen belül is 18,3% mellékhatások miatt (szemben a TFN-csoportban észlelt 9,9%-kal) (Vermersch et al., 2014).

A TOPIC randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, III. fázisú vizsgálat, amelyben klinikailag izolált tünetegyüttes (CIS) után a betegek kezelését placebóval vagy 7 mg, illetve 14 mg TFN-dal kezdték. Az elsődleges végpont az első relapszusig (a klinikailag definitív szklerózis multiplex, CDSM kialakulásáig) eltelt idő volt. A vizsgálat 108 hete során a placebo-csoportból szignifikánsan többen kerültek át a CDSM kategóriába, mint a 14 mg TFN-dal kezelték közül (35,9% vs 24%), ez 42,6%-os relatív kockázatcsökkenésnek felel meg. A másodlagos végpontok közül az ARR nem mutatott szignifikáns különbséget, azonban a TFN mellett az MR-en látható gadolinium-halmozó T1-hypointens léziók száma kisebb volt (Miller et al., 2014).

A fent bemutatott vizsgálatok kiterjesztett, nyílt fázisa jelenleg is zajlik, további hasznos adatokkal szolgálva a készítmény hatékonyságáról és mellékhatásairól, több évre visszamenőleg.

Az így összegyűlt tapasztalatok alapján a TFN-kezelés mellett nem nő meg sem a súlyos (akár op-

portunista) fertőzések, sem a daganatos betegségek kockázata. Az enyhe, elsősorban felső légúti fertőzések azonos arányban fordultak elő a TFN-dal és az INFB-1a-val kezelt betegek körében a TENERE vizsgálatban. Gyakran észlelhető a fehérvérsejt-szám csökkenése, ennek mértéke többnyire nem haladja meg a 15%-ot, és döntően a kezelés első 6 hónapjában jelentkezik.

A placebo-csoportokhoz képest a kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő enyhe vagy közepes mértékű májenzim-emelkedés, de a normálérték háromszorosát meghaladó növekedés már hasonló arányú. Megjegyzendő, hogy a TENERE-vizsgálatban az INFB-1a-val kezelt betegek körében ennek előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a TFN-hoz képest. A májenzimek közül elsősorban az ALT-szint (glutamát-piruvat transzamináz, GPT) emelkedik meg, mégpedig főleg a kezelés első 6 hónapjában, majd sokszor helyreáll, és tartósan magas értékek esetén is a kezelés abbahagyásával reverzibilis. Mindazonáltal, az alkalmazási előírás a májfunkció rendszeres kontrollját írja elő (lásd lejjebb).

A vizsgálatokban a kezelt betegek kb. 14%-a számolt be hajhullásról, szemben a placebo mellett 5%-kal, azonban csak 1,3%-uk hagyta abba emiatt a kezelést. A TFN hatására a növekvő hajszálak hamarabb jutnak a nyugalmi (telogén) fázisba, és nagyjából 3 hónap múlva hullani kezdenek, de nem egyszerre – így nem alakul ki foltos alopecia, hanem inkább a hajritkulás, diffúz hajhullás jellemző néhány hónapon át. A hajszálak életciklusának megfelelően ez a mellékhatás egy éven belül többnyire megszűnik.

Említésre méltó, lehetséges mellékhatás még a hányás, hányinger, hasmenés (többnyire enyhék és a kezelés első három hónapjában jelentkeznek), továbbá a vérnyomás enyhe megemelkedése (mind a szisztolés, mind a diasztolés értéké, de egy esetben sem vezetett a kezelés megszakításához), illetve a perifériás neuropátia okozta paresztéziák (amelyek egy része a kezelés leállítása után sem szűnt meg). Igen ritkán allergiás eredetű, súlyos bőrtünetek alakulhatnak ki (Stevens-Johnson-szindróma), amely esetben a kezelést azonnal le kell állítani.

Állatkísérletekben a TFN embriotoxikus és teratogén hatású volt, így alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt. Mivel a molekula féleletideje hosszú, abbahagyása után akár két évvel is a biztonságosnak ítélt 0,02 mg/l felett maradhat a szérumkoncentrációja. Így gyermekvállalási szándék esetén ezt ellenőrizni kell, és ha a szint ennél magasabb, gyorsított eliminációs eljárást kell alkalmazni – csakúgy, mint a gyógyszer mellett fellépő terhesség vagy súlyos mellékhatás esetén. Az eljárás során 11 napig vagy nagy dózisú

kolesztiramint vagy orvosi szénport kell szednie a betegnek, majd kétszer ellenőrizni a plazmaszintet. A TFN mellett kialakult, regisztrált terhességek körében nem volt szignifikánsan magasabb a spontán vetélések és a malformációk aránya a normál populációénál.

A TFN-ot az Amerikai Egyesült Államokban 2012-ben, az Európai Unióban 2013-ban törzskönyvezték elsőként választható gyógyszerként, amelyet 2014 novembertől az Országos Egészségbiztosítási Pénztár is támogat.

A 14 mg TFN-t tartalmazó tablettát (Aubagio) naponta egyszer, lehetőleg azonos időben kell bevenni, étkezéssel vagy attól függetlenül. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérkép és májfunkció megítélésére laborvizsgálat szükséges, előbbit háromhavonta, utóbbit a kezelés első hat hónapjában kéthetente, majd kéthavonta javasolt ellenőrizni. Májbetegknél a TFN fokozott óvatossággal alkalmazandó. Antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknek az INR-értéket gyakrabban javasolt monitorozni, mert egyidejű szedéskor az INR csökkenhet. A vérnyomást rendszeresen javasolt ellenőrizni. A nőbetegek figyelmét fel kell hívni a fogamzásgátlás kiemelt jelentőségére. Élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása a TFN mellett ellenjavallt.

MÁSODVONALBELI KÉSZÍTMÉNY: FINGOLIMOD

Az európai, és így a magyar törzskönyv szerint a fingolimod (FG) a relapszáló-remittáló SM másodvonalbeli immunsuppresszáns terápiájaként választható, amennyiben első vonalbeli immunmoduláns kezelés mellett a betegség „nagyon aktív” marad: klinikailag jelentős relapszus alakul ki vagy kontroll koponya MR-en legalább 9 új T2-jelintenzív vagy legalább 1 új halmozó lézió látszik. Ritkán, ha a betegség kezdettől fogva agresszívnek tűnik (egy év alatt két, funkcióvesztést okozó relapszus és minimum 1 halmozó lézió a koponya MR-en vagy a kontroll koponya MR-en jelentősen megnövekedett számú T2-jelintenzív lézió), úgy elsőként is választható és felírható a betegnek (Gilenya alkalmazási előírás, 2015). Az indikációja teljesen egyezik a másik másodvonalbeli készítményével (parenterális natalizumab). Megjegyzendő, hogy az Amerikai Egyesült Államokban a FG-ot első vonalbeli gyógyszerként törzskönyvezték és használják.

A FG a szfingozin-1-foszfát (S1P) receptorok funkcionális agonistája. A limfociták S1P1-receptoraihoz kötődve megakadályozza, hogy azok kilépjenek a nyirokcsomóból a keringésbe, így azok redistribúcióját

eredményezi citotoxikus hatás nélkül. A vérben így kevesebb lesz az aktivált limfocita (azaz limfopénia jelentkezik), és azokból kevesebb jut be a központi idegrendszerbe, csökkentve annak károsodását. A monociták és a memória-T-sejtek számát nem befolyásolja, és a limfocita-működésre sem hat. Egyes vizsgálatok szerint emellett, a vér-agy gáton átjutva, a neuronok S1P-receptorán közvetlenül neuroprotektív hatást is kiválthat (Groves et al., 2013). Mivel a fingolimod nem szelektív agonista, a szív miocitáin található S1P3-receptor aktiválása káliumcsatornák nyitása révén bradikardiát okoz (Koyrakh et al., 2005) (részletesen lásd alább).

A béltraktusból lassan szívódik fel, de biohasznosulása magas (93%). A felszívódást a táplálkozás nem befolyásolja. A májban foszforilációval alakul ki aktív metabolitja, a fingolimod-foszfát. Nagymértékben megoszlik a testszövetekben (az agyba is bejut), erősen kötődik a fehérjékhez. Átlagos felezési ideje 6-9 nap, a májban képződött inaktív metabolitok és a FG egy része változatlan formában főleg a vizelettel ürülnek ki, kisebb rész a széklettel.

A FG hatékonyságát relapszáló-remittáló SM-ben először a FREEDOMS, két évig tartó, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált III. fázisú vizsgálat igazolta. Itt a placebo-kart a FG két dózisével (0,5 mg és 1,25 mg) hasonlították össze. Mivel a két aktív kar eredményei között nem volt szignifikáns különbség, itt csak a később forgalomba került, 0,5 mg-os dózis adatait ismertettük. Az elsődleges végpont az ARR volt, amely szignifikánsan alacsonyabb volt FG mellett, mint a placebo-karon (0,18 vs 0,40, ami 54% relatív kockázat-csökkenést jelent). Ez a hatás a korábban már immunmodulánssal kezelt és -naív betegekben is kimutatható volt. A másodlagos végpontok közül kiemelendő, hogy a kezelt betegek közül többen maradtak relapszusmentesek (70,4% vs 45,6%), illetve progresszió-mentesek (82,3% vs 75,9%), mint a placebo-kapó betegek. A radiológiai végpontok tekintetében a készítmény mellett kevesebb volt a kontrasztot halmozó T1-hipointenz góc, az új vagy növekvő T2-hiperintenz góc és kisebb az agyi összatrófia (Kappos et al., 2010). A vizsgálat kiterjesztése igazolta, hogy az ARR a harmadik évben is alacsony marad. A fenti eredményeket megerősítette a FREEDOMS II replika-vizsgálat (Calabresi et al., 2014).

Az egy évig tartó, randomizált, kettős vak, dupla-placebós, III. fázisú TRANSFORMS vizsgálatban a FG kétféle adagját heti egyszeri intramuszkuláris interferon béta-1a hatásával vetették össze. Az elsődleges végpont az ARR volt, amely szignifikánsan alacsonyabb volt a FG-csoportokban, mint IFN β -1a

mellett (0,5 mg FG mellett 0,16 vs 0,33). Hasonlóképp az előző vizsgálatokhoz, FG mellett több beteg maradt relapszusmentes (82,6% vs 69,3%), a koponya MR-en kevesebb volt a kontrasztot halmozó T1-hipointenz góc, az új vagy növekvő T2-hiperintenz góc és kisebb az agyi összatrófia. A klinikai progresszió tekintetében nem volt szignifikáns különbség (Cohen et al., 2010). A vizsgálat kiterjesztésében a FG melletti kedvező klinikai és radiológiai eredmények fennmaradtak, a korábban INFB-1a-ról FG-ra váltott betegekben pedig 50%-kal csökkent az ARR, továbbá alacsonyabb lett a radiológiai aktivitás (Cohen et al., 2015).

A FG hatásmechanizmusból következően, a S1P3-receptoron keresztül gyakran okoz szívfrekvencia-csökkenést vagy atrioventrikuláris vezetési zavart. A bradikardia az első adag bevitelét követően egy órán belül jelentkezik, maximumát általában hat órán belül eléri, és az átlagos frekvencia néhány nap alatt, de egy hónapon belül szinte mindig visszatér a kiindulási szintre. Mértéke többnyire nem haladja meg a 10 ütés/percet. A három III. fázisú vizsgálat eredményeinek összegzése alapján a bradikardia csak a betegek 0,6%-ában volt szimptomás, és ezekben az esetekben is spontán rendeződött. A vezetési zavarok közül a 0,5 mg FG-ot kapó betegek 0,2%-ban alakult ki másodfokú AV-blokk, minden esetben az első 6 órán belül. Kezelés nélkül megszűntek 24 órán belül (DiMarco et al., 2014).

Mivel a FG a limfociták redistribúcióját okozza, ezért a szérumban mérhető limfocitaszám két héten belül csökkenni fog, általában a kiindulási érték 20-30%-ára. A kezelés ideje alatt a limfopénia többnyire stagnál. A terápia felfüggesztése után 6-8 héttel a limfocitaszám eléri a normálérték alsó határát, és 3 hónap alatt az eredeti érték 80%-át (Francis et al., 2014). Amennyiben a limfopénia 0,2 G/l érték alá csökken, a kezelést fel kell függeszteni.

A TRANSFORMS vizsgálatban az 1,25 mg-os FG-csoportból két fatális herpesz-fertőzést jelentettek (herpes simplex encefalitisz és disszeminált primer varicella zoster), később pedig egy súlyos varicella zoster vírus (VZV) encefalitisz esetet is közöltek (Ratchford et al., 2012). A III. fázisú vizsgálatok és kiterjesztéseik adatai alapján a FG mellett a VZV okozta fertőzések magasabb arányban fordultak elő, mint a placebo-csoportokban (11 vs 6 eset 1000 betegévre számolva). Az egyéb immunmoduláns kezelésekhöz képest a herpes zoster előfordulása magasabb volt, de a súlyos herpes zoster esetek aránya nem különbözött szignifikánsan (Arvin et al., 2015).

Az egyéb fertőzések közül a FG mellett gyakrabban fordult elő bronchitis és pneumónia, mint a placebo-

karokon, de a klinikailag súlyos fertőzések közül csak húgyúti fordult elő többször.

Először 2012-ben, majd 2013-ban közölték PML kialakulását FG-kezelés mellett, de ez a két beteg korábban natalizumabot kapott (amely növeli a PML kockázatát), és így nem volt egyértelmű a FG oki szerepe. Azóta azonban – 2015 augusztusig – a gyártó cég három újabb PML esetről számolt be FG mellett, ezúttal korábbi natalizumab-kezelés nélkül. Klinikai vagy radiológiai gyanú esetén ezért gondolni kell PML-re és ezirányú vizsgálatokat végezni.

A kezelt betegek kevesebb mint 1%-ában makulaödéma léphet fel, amely néha tünetmentes, de sokszor homályoslátással jár. Általában a kezelés első 4 hónapja során jelentkezik, diabeteses betegekben gyakrabban, és a kezelés felfüggesztése után többnyire reverzibilis (Zarbin et al., 2013).

A III. fázisú vizsgálatokban a placebohoz képest szignifikánsan gyakrabban jelentkezett a májenzimek, ezen belül is az ALT növekedése: a felső határérték háromszorosát meghaladó emelkedés 8%-nál (placebo: 1,9%), ötszörösét meghaladó emelkedés 1,8%-nál (placebo 0,9%) volt észlelhető. A kezelés felfüggesztése után kb. 2 hónapon belül normalizálódtak az értékek.

A FG-kezelés mellett a daganatos betegségek előfordulása nem gyakoribb számottevően az átlagpopulációnál.

Állatkísérletekben reprodukív toxicitást, szervkárosodásokat észleltek. A FG-kezelés mellett a vizsgálatok alatt kialakult, eddig 74 terhességből (Karlsson et al., 2014) előfordult spontán abortusz, szervfejlődési rendellenesség, intrauterin elhalás, azonban pontos kockázatuk a kis esetszám miatt nem ítéltető meg. Mindazonáltal, a gyógyszer szedése alatt a terhesség vállalása és a szoptatás nem javasolt.

A FG-ot az Amerikai Egyesült Államokban 2010-ben első vonalbeli készítményként, az Európai Unióban 2011-ben másodvonalbeli kezelésként törzskönyvezték. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2014 február óta támogatja.

A 0,5 mg fingolimodot tartalmazó kapszulát (Gilenya) naponta egyszer, lehetőleg azonos időpontban kell bevenni. Étkezés nem befolyásolja a hatását.

A kezelés megkezdése előtt a teljes vérkép és májfunkció vizsgálata szükséges, ezeket háromhavonta javasolt ellenőrizni. Kötelező a beteg szerológiai vizsgálata VZV-antitest irányában, és amennyiben nem védett, úgy a teljes oltási sorozatot beadni a kezelés indítása előtt.

A FG beállítása ellenjavallt korábbi szívbetegség esetén, antiarritmiás szer egyidejű szedésekor, súlyos fokú májelégtelenségben, aktív fertőzés vagy daga-

natos betegség során. Diabetesez betegek körében magasabb a macula-ödéma veszélye, így ilyenkor szemészeti vizsgálat szükséges a kezelést megelőzően.

A legelső adag bevétele kórházi vagy szakrendelői körülmények közt javasolt. Az első dózis előtt és 6 órával utána EKG-vizsgálat szükséges az esetleges vezetési- és ritmuszavarok kiszűrésére. Ezalatt óránként ellenőrizni kell a vérnyomást és a pulzusszámot, valamint lehetőleg az EKG-t is. Ha a betegnek panaszai vagy EKG-eltérései jelentkeznek, illetve a szívfrekvencia nem indult növekedésnek, úgy az intézeti obszervációját meg kell hosszabbítani addig, amíg ezek rendeződnek, és a második adag bevételekor is hasonló monitorozás javasolt. Vezetési zavar esetén gyógyszeres beavatkozásra is szükség lehet.

Ha a kezelést bármilyen okból megszakítják, a fenti eljárás szükséges a gyógyszer újakezdésekor, amennyiben a felfüggesztés a kezelés első 2 hete alatt 1-2 napig, a kezelés 3. és 4. hete alatt legalább 7 napig, vagy ezt követően bármikor több mint két hétig tart.

A kezelés 3. vagy 4. hónapjában, illetve homályoslátás esetén bármikor szemészeti vizsgálat (lehetőleg OCT) javasolt a macula-ödéma kiszűrésére.

Súlyos limfopénia (<0,2 G/l) esetén a kezelés megszakítása javasolt.

A nőbetegek figyelmét fel kell hívni a fogamzástól kiemelt jelentőségére. Élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása a FG mellett ellenjavallt.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a per os készítmények bevezetésével örvendetesen bővült a relapszó-remittáló szklerózis multiplex kezelésében rendelkezésünkre álló gyógyszerek tárháza. A könnyebb alkalmazhatóság miatt javulhat a betegek együttműködése és terápiahűsége, valamint olyan betegek is kezeléshez juthatnak, akik korábban elzárkóztak a parenterális készítményektől. Mindazonáltal figyelembe kell venni, hogy az új gyógyszerek is járhatnak mellékhatásokkal, valamint hosszú távú alkalmazásuk biztonságosságáról még nem áll rendelkezésre elegendő adat. Így a terápiás döntésnek több szempont együttes figyelembevételével, a SM kezelésében jártas szakorvos és a beteg közös döntésén kell alapulnia.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ALT	alanin-aminotranszferáz
ARR	annualized relapse rate, éves relapszus-ráta
CDSM	clinically definite (klinikailag definitív) sclerosis multiplex
DMF	dimetil-fumatát
FG	fingolimod
IFNB-1a	imterferon béta-1a

MR	mágneses rezonancia
OCT	optical coherence tomography
PML	progresszív multifokális leukoencefalopátia
SIP	szfingozin-1-foszfát
SM	szklerózis multiplex
TFN	teriflunomid
vs	versus
VZV	varicella zoster vírus

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr Iljicsov Anna, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa utca 6.
E-mail: iljicsov.anna@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- Arvin, A.M., Wolinsky, J.S., Kappos, L., Morris, M.I., Reder, A.T., Tornatore, C., Gershon, A., Gershon, M., Levin, M.J., Bezuidenhout, M., Putzki, N. (2015) Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol*, 72(1):31-9.
- Burness, C.B., Deeks, E.D. (2014) Dimetil fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 28:373-87.
- Calabresi, P.A., Radue, E.W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K.W., Reder, A.T., Vollmer, T., Agius, M.A., Kappos, L., Stites, T., Li, B., Cappiello, L., von Rosenstiel, P., Lublin, F.D. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13(6):545-56.
- Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.P., Khatri, B.O., Montalban, X., Pelletier, J., Capra, R., Gallo, P., Izquierdo, G., Tiel-Wilck, K., de Vera, A., Jin, J., Stites, T., Wu, S., Aradhye, S., Kappos, L., TRANSFORMS Study Group (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362(5):402-15.
- Cohen, J.A., Khatri, B., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.P., Montalban, X., Pelletier, J., Stites, T., Ritter, S., von Rosenstiel, P., Tomic, D., Kappos, L., TRANSFORMS (TRial Assessing injectable interferoN vs. FTY720 Oral in RRMS) Study Group. (2015) Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jun 25. pii: jnnp-2015-310597. doi: 10.1136/jnnp-2015-310597.
- Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M.S., Miller, A.E., Olsson, T.P., Wolinsky, J.S., Bagulho, T., Delhay, J.L., Dukovic, D., Truffinet, P., Kappos, L.; TOWER Trial Group (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13(3):247-56.
- DiMarco, J.P., O'Connor, P., Cohen, J.A., Reder, A.T., Zhang-Auberson, L., Tang, D., Collins, W., Kappos, L. (2014) First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Rel Disord*, 3(5):629-38.
- Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M.T., Vigiotta, V., Dawson, K.T.; CONFIRM Study Investigators (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367(12):1087-97.
- Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., Arnold, D.L., Selmaj, K., Yang, M., Zhang, R., Dawson, K.T., Vigiotta, V., Sheikh, S.I., Gold, R. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimetil-fumarate)

- in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2013;80 (Meeting Abstracts 1): P07-097.
10. Francis, G., Kappos, L., O'Connor, P., Collins, W., Tang, D., Mercier, F., Cohen, J.A. (2014) Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*, 20(4):471-80.
 11. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D.L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M.T., Yang, M., Sheikh, S.I., Dawson, K.T.; DEFINE Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367(12):1098-107.
 12. Groves, A., Kihara, Y., Chun, J. (2013) Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci*, 328(1-2):9-18.
 13. Hutchinson, M., Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., Kita, M., Havrdova, E., O'Gorman, J., Zhang, R., Novas, M., Vigiuetta, V., Dawson, K.T. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*, 260(9):2286-96.
 14. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1999) Interferon béta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43:655-61.
 15. Kappos, L., Radue, E.W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., Burtin, P.; FREEDOMS Study Group (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362(5):387-401.
 16. Karlsson, G., Francis, G., Koren, G., Heining, P., Zhang, X., Cohen, J.A., Kappos, L., Collins, W. (2014) Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 82(8):674-80.
 17. Koyrakh, L., Roman, M.I., Brinkmann, V., Wickman, K. (2005) The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I. *Am J Transplant*, 5(3):529-36.
 18. Miller, D.H., Gold, R., Fox, R.J., MacManus, D., Yousry, T., Bar-Or, A., Zhang, R., Vigiuetta, V., Stephan, M., Dawson, K.T., Arnold, D.L. (2012) Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on magnetic resonance imaging outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Poster, P920; ECTRIMS 2012.
 19. Miller, A.E., Wolinsky, J.S., Kappos, L., Comi, G., Freedman, M.S., Olsson, T.P., Bauer, D., Benamor, M., Truffinet, P., O'Connor, P.W.; TOPIC Study Group (2014) Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13(10):977-86.
 20. O'Connor, P., Wolinsky, J.S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T.P., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., Miller, A., Freedman, M.S.; TEMSO Trial Group (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365(14):1293-303.
 21. Phillips, J.T., Fox, R.J., Selmaj, K., Zhang, R., Novas, M., Sweetser, M., Vigiuetta, V., Gold, R. (2014) Safety profile of delayed release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term interim results from ENDORSE extension study; Poster P2.200, AAN 2014.
 22. Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinstenker, B., Wolinsky, J.S. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2):292-302.
 23. Ratchford, J.N., Costello, K., Reich, D.S., Calabresi, P.A. (2012) Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology*, 79(19):2002-2004.
 24. Rosenkranz, T., Novas, M., Terborg, C. (2015) PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med*, 372:1476-1478.
 25. Vermersch, P., Czlonkowska, A., Grimaldi, L.M., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T.P., Benamor, M., Bauer, D., Truffinet, P., Church, M., Miller, A.E., Wolinsky, J.S., Freedman, M.S., O'Connor, P., TENERE Trial Group (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon béta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 20(6):705-16.
 26. Zarbin, M.A., Jampol, L.M., Jager, R.D., Reder, A.T., Francis, G., Collins, W., Tang, D., Zhang, X. (2013) Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, 120(7):1432-9.
 27. Aubagio® alkalmazási előírás. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf. Hozzáférés: 2015. november 4.
 28. Gilenya® alkalmazási előírás. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf. Hozzáférés: 2015. november 4.
 29. Tecfidera® alkalmazás előírás. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf. Hozzáférés: 2015. november 4.

Oral disease-modifying agents in relapsing-remitting multiple sclerosis

In relapsing-remitting multiple sclerosis, only parenteral immunomodulatory treatments existed for 15 years, until 2010. In recent years, novel disease-modifying agents became available with new mechanisms of action and oral application, which expanded therapeutic options. Thus, when making therapeutic decisions, more and new aspects should be considered, and the daily practice of patient management has been changed due to the different profile of possible side-effects. The authors review the mechanism of action, pharmacokinetics, studies regarding efficacy, side-effects of first- and second line oral disease-modifying treatments and provide practical guide of their everyday usage.

Keywords: relapsing-remitting multiple sclerosis, disease-modifying treatment, oral therapy