

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Cerebrovaszkuláris hemodinamikai változások és az immunmoduláns terápia
hatékonyságának elemzése sclerosis multiplexben**

Dr. Mezei Zsolt

Témavezető: Dr. Csépany Tünde



DEBRECENI EGYETEM

Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2015

**Cerebrovaszkuláris hemodinamikai változások és az
immunmoduláns terápia hatékonyságának elemzése sclerosis
multiplexben**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Mezei Zsolt, neurológus szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskola
keretében

Témavezető: Dr. Csépany Tünde, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA doktora

Dr. Hortobágyi Tibor, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2015. szeptember 07. 11 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Neurológiai Tanszék könyvtára

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora
Dr. Diószeghy Péter, PhD

A bíráló bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA doktora

Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora

Dr. Diószeghy Péter, PhD

Dr. Hortobágyi Tibor, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2015. szeptember 07. 13 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület
tanterme

1. Bevezetés, irodalmi áttekintés

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer krónikus, progresszív, többgócú gyulladásos betegsége, amely a világon 2-3 millió, hazánkban becslések szerint 6-10000 beteget érint. A kórképet multifokális demyelinizációs gócok (plakkok) kialakulása jellemzi, amelyek a myelinhüvelyt alkotó oligodendroglia sejtek elleni autoimmun gyulladás következményei. A velőshüvely pusztulása az axonok degenerációját eredményezi, ez lesz a felelős a progresszív fázis kialakulásáért és a rokkantság fokának meghatározásáért. Primer degeneratív SM lehetősége is felmerült, amelyben az oligodendrocyta vagy a neuron degeneráció az elsődleges, és a károsodott idegi struktúrákból felszabaduló antigének másodlagosan okoznak autoimmun gyulladást. Az SM kialakulásában genetikai és környezeti tényezők együttes kóroki szerepe tételezhető fel. Valószínűleg egy genetikailag fogékony egyedben, egy meghatározott időszakban, feltehetően a serdülőkor előtt, adott környezeti faktorok hatása által alakul ki a betegség, amely klinikailag később manifesztálódik.

A klinikai kép, a tünetek dinamikája tekintetében is rendkívül heterogén kórleírásról van szó. A betegség kezdetén a betegek 65-80%-ánál rosszabbodással és javuló fázis váltakozásával járó relapszáló-remittáló (RR) kórleírás figyelhető meg. A relapszus olyan gyorsan kialakuló állapotromlást jelent, amely során 24 óránál hosszabb ideig új neurológiai góctünetek jelennek meg, vagy a korábban meglévők súlyosbodnak. Bármely neurológiai funkció károsodhat, a tünetek kiszámíthatatlan, változatos kombinációkban jelentkeznek, amelyek relapszus után nyomtalanul eltűnhetnek vagy maradványtünetként megmaradhatnak. Néhány év vagy évtized után a hullámzás megszűnik és lassan fokozódó rosszabbodás figyelhető meg, amelyet szekunder progresszív fázisnak hívnak (SP-SM). A betegek 10-15 %-ánál a neurológiai tünetek a kezdetektől lassan fokozatosan súlyosbodnak és nem látható lényeges tüneti hullámzás, ezt primer-progresszív formának nevezik (PP-SM). A diagnosztikában kizárólag SM-re specifikus klinikai tünet, laboratóriumi, elektrofiziológiai vagy más vizsgálati lelet nem ismert. A diagnózishoz igazolni kell a betegség krónikus és multiplex disszeminációját, amely a jelenleg használt McDonald kritériumrendszer szerint három feltételen alapul: 1. a betegség

időbeli disszeminációja, 2. térbeli disszemináció, 3. a tünetek háttérében egyéb kórkép kizárható. A relapszusok kezelése methylprednisolon adását jelenti 1 g adagban iv. infúzióban 3-5 napig. Az akut hatáson túl a szteroid nem befolyásolja a betegek hosszú távú rokkantsággal kapcsolatos kilátásait. Az immunmoduláns terápia (IMT) a relapszusok gyakoriságának és súlyosságának, valamint a betegség progressziójának csökkentését célzó kezelés alkalmazását jelenti. Neuroprotektív hatással rendelkező készítmények még nincsenek sclerosis multiplexben. Az immunmoduláns készítmények leginkább a gyulladás által dominált relapszáló-remittáló fázisban hatásosak, a degeneratív, progresszív fázisra kevésbé hatnak. Jelenleg már 10 immunmoduláns készítményt törzskönyveztek: az injekciós interferon béta (IFN béta) készítmények és a glatiramer-acetát (GA), három orális készítmény a fingolimod, teriflunomid és a dimetil-fumarát, monoklonális infúziós ellenanyag terápia a natalizumab, szintén monoklonális ellenanyag az alemtuzumab, valamint a daganatos betegségekben is alkalmazott immunszuppresszív mitoxantron. A klinikai hatás az exacerbációk előfordulásának gyakoriságával (relapszusráta: egy betegcsoport egy év alatti relapszusaiból az egy betegre vonatkozó átlagos

relapszusszám), súlyosságával és különböző funkcionális értékelő skálák segítségével mérhető.

A 3 interferon béta készítmény és a glatiramer-acetát klinikai hatásában gyakorlatilag nincs számottevő különbség, valamennyi készítmény a járóképes, relapszáló-remittáló fázisban levő betegek esetén a relapszusok gyakoriságát kb. 30 százalékkal csökkenti. A kezelés optimális időtartamát meghatározni nem lehet, amennyiben a terápiás válasz jó, éveken át a szekunder progresszív fázis kialakulásáig folytatni kell. Jelenleg az új készítményeket is tartalmazó, egységesen elfogadott, nemzetközi terápiás protokoll nem áll rendelkezésre, még nincs elegendő tapasztalat, összehasonlító vizsgálat, az ajánlások kidolgozására. Mivel az SM heterogén betegség, cél az egyénre szabott kezelés választása. Az újabb készítmények használatát a hosszú távú kezelés biztonságosságáról és hatékonyságáról szóló adatok hiánya korlátozza. A terápiás lehetőségek bővülése azt eredményezi, hogy a betegek állapotát, az alkalmazott kezelés hatékonyságát egyre precízebben szükséges monitorozni, ennek megfelelően újabb és újabb klinikai, valamint radiológiai végpontok használata kerül

előtérbe, amelyek segítségével a készítmények közötti váltás könnyebbé válhat.

Az autonóm idegrendszeri funkciók károsodása viszonylag kevés figyelmet kap a klinikumban és a tudományos vizsgálatokban egyaránt. A kardiovaszkuláris eltéréseket (ortosztatikus intolerancia, szívritmuszavar, csökkent kardiovaszkuláris reflexválaszok), termoregulációs vagy pupillaműködési zavarokat ritkán ismerik fel, klinikai jelentőségük, kapcsolatuk a betegség más tüneteivel kevésbé tisztázott. Az elmúlt évek kutatásai szerint elsődleges a szimpatikus idegrendszer működési zavara, míg a paraszimpatikus eltérések a kórlefolyás során alakulnak ki, a progresszív betegség következményének tekinthetők. A szimpatikus idegrendszerben észlelt eltérések már a kórkép kezdetén kimutathatók, akár már klinikailag izolált szindróma (CIS) esetén is, amikor a beteg még csak egyetlen SM-re utaló tünetet tapasztal. Az eltérések súlyossága és a paraszimpatikus működési zavarok megjelenése korrelál a betegség tartamával és az MR felvételeken az axonvesztésre utaló, gerincvelői atrophia mértékével. Habár a tünetek patofiziológiai háttere egyértelműen nem tisztázott feltételezések szerint a demyelinizációs plakkok miatt károsodnak az agytörzs, gerincvelő,

hypothalamus, limbikus kéreg és a frontális kortex összeköttetései. MRI vizsgálatokból tudjuk, hogy az SM valójában diffúz központi idegrendszeri betegség, amelyhez jelentős neurodegeneratív komponens társul, és az MRI paraméterek valamint a klinikai állapot között nincs szoros összefüggés. Annak ellenére, hogy az autonóm diszfunkcióval összefüggésbe hozható kardiovaszkuláris eltéréseket ritkán ismerik fel, súlyos komplikációkat is okozhatnak.

A paraszimpatikus rendszer funkciójának non-invazív mérésére alkalmas a szívfrekvencia változékonyság analízise, míg a fiziológiás ingerekre jelentkező vérnyomásválasz a kardiovaszkuláris szimpatikus funkció működését tükrözi. Az autoreguláció vizsgálata azon a tényen alapul, hogy az agyi rezisztenciaerek az agyi perfúziós nyomás emelkedésére összehúzódással, míg csökkentésére tágulással reagálnak, ezáltal az agyi vérátáramlás a vérnyomás tág határai között relatíve állandó marad, nem követi a vérnyomás spontán vagy provokált változásait. Károsodott autoregulációra utal, ha a vérnyomás változását az agyi vérátáramlás passzívan követi, a vérnyomás emelkedésekor az agyi vérátáramlási sebesség nő, illetve a vérnyomás csökkenésekor az agyi vérátáramlási sebesség csökken.

2. Célkitűzés

- Milyen hatása van a rokkantság alakulására az elsővonalban alkalmazott interferon és glatiramer-acetát kezeléseknek klinikánk betegein hosszabb távú követés során?
- Van-e kapcsolat a betegség indulása (monofokális tünetekkel vagy multifokális tünetekkel induló betegség) és a kezelés hatása között?
- Van-e különbség a kezelésre reagáló és nem reagáló betegek klinikai jellemzőiben (induláskor észlelt állapot súlyosság, betegség tartam, betegség korai vagy későbbi szakaszában indított kezelés)?
- Milyen a betegek kezeléshűsége (adherenciája”) és tolerabilitása hosszú távon?
- Milyen mellékhatások észlelhetők hosszú távon az immunmoduláns kezelés mellett?
- Van-e különbség a cerebrovaszkuláris autoregulációban sclerosis multiplex betegség korai szakaszában az egészségesekhez képest transzkraniális Doppler (TCD) vizsgálattal?

- Ha kimutatható szubklinikus autonóm idegrendszeri zavar SM betegekben, van-e kapcsolat az eltérés és a klinikumban állapotfelmérésre használt rokkantsági skálák között (EDSS, MSFC)?
- Relapszus esetén az alkalmazott gyulladáscsökkentő szteroidkezelésnek van-e kimutatható hatása az általunk vizsgált autoregulációs mechanizmusokra?

3. Vizsgálati módszerek, betegcsoportok

Valamennyi vizsgálatunkat helyi etikai bizottsági engedélyek birtokában végeztük, a betegek részletes tájékoztatást követően a részvételbe írásbeli beleegyezésüket adták.

3.1. Beválasztási kritériumok

Az immunmoduláns terápia bevezetése 1996-ban indult klinikánkon, kezdetben 12 RR-SM beteg kapott szubkután IFN béta-1b és 14 beteg glatiramer-acetát kezelést. Az intramuszkuláris IFN béta-1a 1999-től, a szubkután INF béta-1a 2001-től vált elérhetővé

hazánkban. Mivel a különböző immunmoduláns készítmények finanszírozási szempontok miatt eleinte korlátozottan voltak elérhetők, egyes betegeknek hónapokat, vagy akár éveket is kellett várniuk a terápia indításáig. A legtöbb esetben az adható készítményről egy központi bizottság döntött, nem a beteg vagy kezelőorvosa választotta. 2003-ig összesen 81 esetben kezdtünk a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően immunmoduláns terápiát klinikánk neuroimmunológiai szakrendelésén. Valamennyi betegnél a beválogatás feltétele volt a relapszáló-remittáló kórlefolyás, az érvényes diagnosztikai kritériumok szerinti definitív SM diagnózis, 0-5,5 pont közötti érték a Kiterjesztett Rokkantsági Skálával mérve (EDSS), 18-50 év közötti életkor és legalább 2 relapszus az elmúlt 2 évben. A betegeket 3 havonta, illetve relapszus esetén kontrolláltuk, a terápia beállítását követően 1 hónap múlva, majd 3 hónap után, ezt követően félévente történt laborvizsgálat. A betegeket az alkalmazott készítményeknek megfelelően csoportokba osztottuk. Az immunmoduláns terápia indítása előtti 2 év relapszusrátáját hasonlítottuk a terápia beállítása után 2 éves időszakéhoz. Relapszusmentes vagy legalább 50% relapszusráta csökkenést mutató beteget nyilvánítottuk reszpondernek, az ugyanolyan, vagy a

kezelés ellenére jelentkező magasabb relapszus szám non-reszponder beteget jelentett. Az 50%-nál kevesebb relapszus csökkenés esetén parciális rezponder betegekről beszéltünk. A készítmények terápiás hatékonyságát a következő klinikai faktorokkal kapcsolatban értékeltük: a definitív diagnózisig, valamint az immunmoduláns terápia indításáig eltelt idő, a betegség indulásakor észlelt disszemináció (mono- vagy multifokális tünetek), és az életkor voltak a relapszusráta valamint a rokkantsági állapot mellett.

Az autonóm idegrendszeri vizsgálatokhoz 30 beteget választottunk ki, akiknél a krónikus betegség viszonylag rövid ideje (átlagosan 6 éve) igazolódott és nem állt fenn klinikailag szignifikáns rokkantság, önállóan járóképesek voltak. 20 betegnél a McDonald kritériumok alapján RR-SM igazolódott, 3-nál primer-progresszív forma, 7 esetben pedig egyetlen SM-re utaló tinnettel járó klinikailag izolált szindróma (CIS) volt a diagnózis. Egy betegnek sem volt a cerebrovaszkuláris autoregulációt befolyásoló társbetegsége (pl. diabetes, pajzsmirigyműködési zavar, stroke). Tíz egészséges személyből álló, korban és nemben illeszkedő csoportot választottunk kontrollnak. Tizenegy beteg akut relapszus miatt 5x1 g methylprednisolon kezelésben részesült, esetükben a vizsgálatokat a

szteroid előtt és a kezelést követően is megismételtük (a vizsgálatok közötti átlagos időintervallum 6 nap volt).

3.2 Tilt-table teszt

Minden beteget éjszakai éhezést követően reggel vizsgáltunk. A vizsgálat előtt koffeint tartalmazó termékeket, alkoholt nem fogyaszthattak, és gyógyszert sem kaptak. Az agyi vérátáramlást a kétoldali artéria cerebri médiában transzkraniális Doppler segítségével regisztráltuk (Multidop X4, DWL Compumedics Germany GmbH), és non-invazív beat-to-beat vérnyomásmérést valamint folyamatos EKG monitorozást végeztünk (CNSystems Task Force monitor 3040i) 10 percig fekvő helyzetben, majd 30 percig álló helyzetben a vizsgálóasztalt 70 fokig billentve, végül 5 percig ismét vízszintes helyzetben mértük a fenti paramétereket. Az artéria cerebri médiák áramlási sebességét a temporalis csontablakon keresztül 50-60 mm-es mélységben 2 MHz-es TCD szondával mértük.

3.3. Statisztikai módszerek

Az immunmodulás terápiával kapcsolatos adatokat a Statistica for Windows (version 5.5, StatSoft, Tulsa, USA) segítségével értékeltük. Statisztikai szignifikanciának a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A paraméterek normalitását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük, az alcsoportok paramétereinek összehasonlításához ANOVA vagy Kruskal-Wallis ANOVA, míg a kategorikus adatokhoz Pearson chi-négyzet tesztet használtunk.

A dinamikus cerebrális autoreguláció számításához az irodalomban már korábban leírt módszert alkalmaztuk. Ennek során az artériás középnyomás (MBP) és az agyi véráramlási sebesség értékeit 1 perces időintervallumon belül 3 másodperces időtartamokban átlagoltuk. Minden egyes betegnél Pearson korrelációs koefficiens segítségével vizsgálható a vérnyomás és az agyi véráramlás (CBF) közötti összefüggés minden egyes percre vonatkoztatva. Az 1 perces korrelációs koefficienseket átlagolva egy-egy betegnél kaptuk meg az úgynevezett autoregulációs Mx-indexet, amely a MBP és az agyi véráramlási sebesség közötti összefüggést írja le. A billentést követő szívfrekvencia változás dinamikáját is értékeltük, valamint az 1 Hgmm-es MBP emelkedés kiváltotta agyi véráramlási sebesség

változást is modelleztük többszintű mixed effect lineáris regresszió segítségével. Az analízis magában foglalta a provokációt követő azonnali és késleltetett CBF változásokat a stimulus utáni 0-12 másodperces időtartamra vonatkozóan. Lag-by-lag és rolling-sum hatást néztünk. (Lag-by-lag hatás: az egyes mérési másodpercekhez képest a korábbi másodpercekben mért áramlási sebesség értékek összegződése az adott másodpercre vonatkoztatva, rolling-sum hatás: a vérnyomás emelkedésének pillanatától számított kumulatív változásokat írja le az adott másodpercig). A csoportok közötti összehasonlításhoz Student-féle kétmintás t-próbát, Wilcoxon rank-sum tesztet és Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, míg a csoportokon belüli összehasonlításnál Student-féle páros t-próbát vagy Wilcoxon tesztet használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük most is statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1 Az immunmoduláns kezelésbe bevont betegek követésének eredményei

A 81 betegből 51 nő és 30 férfi volt, 21 beteg kapott másnaponta 8 millió NE IFN béta-1b (Betaferon, Shering, Berlin, Germany) kezelést, 26 beteg részesült napi 20 mg subkután glatiramer-acetát terápiában (Copaxone, Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel), 27-en kaptak heti 30 µg im. IFN béta-1a (Avonex, Biogen, Cambridge, MA) és 7-en hetente 3 alkalommal 44 µg subkutan IFN béta-1a (Rebif, Serono, Geneva, Switzerland) kezelést. Egy beteg sem kapott a tanulmány ideje alatt egyéb immunszuppresszív (azathioprin vagy mitoxantron) terápiát. A kezelés átlagos időtartama 54 ($\pm$ 33) hónap volt. 7 beteg szakította meg az IFN béta-1b és a GA terápiát. Hét esetben alakult ki szekunder progresszív fázis a relapszáló-remittáló kórlefolyásból, 4 az IFN béta-1b és 3 beteg a GA csoportból. Három esetben kellett terápiát változtatni, 1 betegnél hatástalanság miatt IFN béta-1b-ről GA-ra történt váltás lév után, míg 1-1 beteg az IFN béta- 1b és a GA csoportból lokális mellékhatások és a gyakori injekciók miatt a hetente adott im. IFN

béta-1a kezelésre váltott. Egy esetben tervezett terhesség miatt 2 év kezelés után felfüggesztettük az IFN béta-1a adását. Kettő betegnél mellkasi diszkomfort, nehézlégzés palpítáció és szorongás jelentkezett GA kezelés első 3 hónapjában. Egy beteg meghalt a GA terápiától függetlenül kialakult akut myeloid leukémiában.

Klinikai hatékonyság tekintetében a nemek között nem találtunk különbséget. A kezelés előtti 2 év relapszusrátájához viszonyítva a relapszusok 75%-kal csökkentek az egész kezelt betegpopulációt tekintve, és minden terápiás csoportban is szignifikáns csökkenést találtunk. A relapszusok száma különbözött ugyan, de a csökkenés aránya nem tért el szignifikánsan a különböző terápiás csoportokban ($p=0,996$). A követési idő alatt az átlagos EDSS érték 0,5 ponttal nőtt. Miután a különböző készítmények eltérő időpontban váltak elérhetővé, így az egyes terápiás csoportok kezelési időtartama is eltért egymástól, emiatt a terápia indítása után 2, 4 és 6 éves eredményekből állapítottuk meg a progressziót. Hat éves kezelés 29 esetben történt. A kezelés kezdetén a legenyhébb fokú rokkantság az im. adott IFN béta-1a csoportban volt, és a különbség a követés során is tartósan megmaradt. A kezelt csoportok közötti EDSS érték progresszióját összevetve 2 és 4 évnél a különbség nem volt

szignifikáns ($p=0,23$ és $0,11$), míg a 6. évnél már szignifikánsnak bizonyult ($p=0,003$). A klinikai tünetek disszeminációját figyelembe véve, nem találtunk érdemi eltérést a mono- vagy multifokális tünetek és az életkor, a definitív diagnózisig eltelt idő vagy a betegség korábbi természetes lefolyása és a kezelés során észlelt EDSS változások tekintetében.

A multifokális tünetekkel rendelkező betegek viszont többnyire magasabb kiindulási EDSS értékkel rendelkeztek. A kezelésre reagálók és nem reagálók között az életkor, a korábbi relapszusráta és a kiinduláskor észlelt EDSS érték sem különbözött, valamint a definitív diagnózisig eltelt idő és terápia indításáig eltelt időtartam sem tért el. A non-reszponderek esetében viszont a 2. és 4 évnél nagyobb EDSS értéket találtunk ($p=0,015$ és $0,016$). Szignifikáns korreláció igazolódott viszont az életkor (a terápia elkezdésekor) és a diagnózisig eltelt idő, a diagnózis és a kezelés indítása között eltelt idő, a korábbi relapszusráta, valamint a kiindulási és a 2, 4 valamint 6 éves követéssel mért rokkantságot mutató EDSS értékek között. A lokális injekciós mellékhatások előfordulása az idő előrehaladtával csökkent, de az influenzaszerű tünetek néhány esetben tartósan bizonyultak.

4.2. A cerebrovaszkuláris autoreguláció vizsgálata

A betegek átlagéletkora 35 év volt, átlagosan 6 évnél rövidebb betegségstartam volt megfigyelhető. Klinikailag egyik betegnél sem volt jelentős a rokkantság (EDSS átlagérték (SD): $2,6 \pm 1,24$, Sclerosis multiplex Funkcionális Összetevő Teszt (MSFC): $0,054 \pm 0,5$). 14 beteg részesült interferon-béta vagy glatiramer-acetát kezelésben és 1 betegnél történt plasmapheresis súlyos relapszus miatt. Egy betegnek sem volt a cerebrovaszkuláris autoregulációt befolyásoló kísérőbetegsége. MRI vizsgálatok során 25 betegnél találtunk legalább 9 supratentoriális, 21 esetben legalább 1 agytörzsi és 13 betegnél gerincvelői léziót. A vérnyomást és az agyi véráramlás változásának kapcsolatát leíró Mx indexet jobb és baloldalon, valamint a két oldalt együttesen is értékeltük, de a kontrollesoporthoz képest egyik esetben sem találtunk különbséget a billentés előtti vagy után időszakban. A különböző betegségtípusokat vizsgálva is hasonló, nem szignifikáns eredményeket kaptunk. Nem volt korreláció az Mx indexek és a klinikai skálák értékei között sem. A vizsgálati idő alatt 11 beteg részesült akut exacerbáció miatt intravénás kortikoszteroid kezelésben (9 RR-SM, 2 CIS). A szteroid után a klinikai skálákkal egyértelmű javulás volt regisztrálható, az

átlag EDSS $3,59 \pm 0,8$ pontról $3,32 \pm 0,93$ pontra csökkent, míg az MSFC átlagértéke $-0,22 \pm 0,46$ -ról $-0,02 \pm 0,57$ pontra javult. Nem találtunk ugyanakkor szignifikáns változást az Mx index értékeiben nagy dózisu methylprednisolon kezelés után. Annak ellenére, hogy az eredmények nem változtak szignifikánsan, nagyobb a szívfrekvencia emelkedés és jelentősebb a CBF csökkenés volt látható az SM betegekben a billentést követően a kontrollcsoporthoz képest. Szteroid hatására az eltérések csökkentek. A szívfrekvencia görbe felszálló szárának meredeksége nem különbözött szignifikánsan a beteg és kontrollcsoport között, de a stimulus indukálta emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt a szteroid kezelést követően a billentés utáni első 8 másodpercben. Az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés által kiváltott agyi véráramlási sebesség változását elemezve azt tapasztaltuk, hogy az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés azonnali, még ugyanabban a másodpercben jelentkező, kb. 0,5 cm/sec. sebességnövekedést idéz elő, amelyet egy gyors ellenreguláció követ, végül az áramlási sebesség visszaáll a kiindulási szintre. A vérnyomás emelkedése utáni sebességnövekedés SM betegekben alacsonyabb a kontrollcsoporthoz képest, de a kompenzáció túlzott és ez a

különbség már statisztikailag is szignifikáns. Akut gyulladásra utaló exacerbáció alatt a szteroid kezelés szignifikánsan befolyásolja a regulációs folyamatok mértékét a kezelés előtti állapothoz képest.

5. Megbeszélés

5.1. A hosszú távú immunmoduláns kezelés hatása

Az interferonokat és a glatiramer-acetátot öninjekciós (úgynevezett első vonalban választható „első generációs” vagy bázisterápia) készítményeknek nevezzük, egyéntől függő betanulási fázist követően a betegek saját maguknak adják otthon az injekciót az előírt gyakoriságnak megfelelően. Néhány évvel ezelőtt alkalmazásuk az egyedüli terápiás lehetőséget jelentette relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek számára. Napjainkban újabb készítmények megjelenésével a kezelési lehetőségek száma nőtt, egyre nagyobb kihívást jelent a leghatékonyabb kezelés megválasztása a megfelelő időben a megfelelő beteg számára. A rendelkezésre álló algoritmusok segíthetnek a megfelelő kezelés kiválasztásában. A jelenleg alkalmazott stratégia az eskaláció, indítás a legbiztonságosabb, de

kevésbé hatékony kezeléssel és hatástalanság esetén váltás a hatékonyabb, de nagyobb kockázattal járó terápiára. Az öninjekciós készítmények hosszú távú biztonságossága bizonyított, jelenleg az eszkalációs stratégia első vonalát képezik. A terápia célja a klinikailag és radiológiailag is relapszus- és progressziómentes állapot elérése, amely a beteg státuszának folyamatos kontrollálását igényli. Az öninjekciós terápiákkal azonban a betegek legalább kb. harmadában-kétharmadában nem érhető el teljes remisszió. Részleges hatékonyság esetén kihívás a váltás módjáról dönteni, mert az eszkalációs módszereknek még nincsenek egyértelműen bizonyított irányvonalai. Több tapasztalat adhat választ arra, hogy eltérő gyulladásos aktivitás mellett mikor és milyen szerre történő váltás az optimális és mindez hogyan befolyásolja hosszú távon a prognózist. Vizsgálatunk célkitűzése olyan klinikai markerek keresése volt, amelyek segítségével az első vonalbeli immunmoduláns készítmények hosszú távú hatásosságát megítélhetjük. Miután placebo-kontroll vizsgálatot létező hatékony kezelés esetén kivitelezni nem lehet, a terápia hatékonyságát ugyanazon betegcsoportban a kezelés előtti relapszusok gyakoriságához hasonlítottuk. Eredményeink szerint 2 éves követés

során a relapszusráta több mint 60%-kal csökkent a kezelés típusától függetlenül, ami az irodalomban leírt placebo-kontroll vizsgálatok eredményeinél jobb, de konzisztens a nyílt vizsgálatok eredményeivel.

Az eltérő betegbeválogatási kritériumok miatt a különböző tanulmányok eredményeit nehéz összehasonlítani, de a legtöbb esetben a különböző IFN béta készítményeket többé-kevésbé egyenrangúnak ismerik el. A mi betegeink terápiájának beállítása szinte randomizált módon történt, hiszen a betegtől és a kezelőorvostól független bizottság és a készítmények elérhetősége határozta meg a kezelés típusát. Eredményeink alapján mi sem találtunk különbséget a különböző készítmények klinikai progresszióra gyakorolt hatásában, a vizsgált gyógyszerek egyformán hatékonyak tűntek. A bővülő terápiás lehetőségek miatt a betegek állapotát, az alkalmazott kezelés hatékonyságát egyre precízebben szükséges monitorozni, ennek megfelelően újabb és újabb klinikai, valamint radiológiai végpontok használata kerül előtérbe, amelyek segítségével a készítmények közötti váltás könnyebbé válhat. A relapszusok gyakoriságát leíró relapszusráta alkalmasnak tűnik a terápia monitorozására. Korábbi klinikai

vizsgálatok a minél korábbi kezelés elkezdését hangsúlyozzák, amely a klinikai és MRI paramétereket is kedvezően befolyásolhatja a betegség későbbi lefolyása során. Eredményeink szerint az IFN béta-1a kezelésben részesülő betegek 6 év után kevésbé voltak rokkantak az IFNbéta-1b kezelésben részesülőkhöz képest, amely annak lehet a következménye, hogy az IFN béta-1b terápia a kórlefolást tekintve kissé hosszabb betegségtartamot követően indult, ezalatt a központi idegrendszeri károsodások egy része már kialakult, amit a későbbiekben beállított gyógyszer már nem tudott befolyásolni. Ez alapján mi is a korai kezelés fontosságát hangsúlyozzuk. A klinikai kép tekintetében nem találtunk lényeges különbséget az egyetlen vagy többszörös tünetekkel induló betegség terápiahatékonyágának megítélésében. IFN béta-1b-vel történt nemzetközi vizsgálat szerint a monofokálisan induló kórkép jobban reagálhat a kezelésre, mivel kevésbé aktív, illetve kevésbé disszociált betegséget jelez. A mi adataink szerint, egyéb magyar centrumok korábbi eredményeivel is összevetve, az EDSS-sel mért klinikai progresszió 6 év után kisebb, ha a kiindulási EDSS érték is alacsonyabb volt. A kezelés megszakításának vagy váltásának az aránya 44% volt a GA, 36,5% az IFN béta-1b, 20,9% a sc. IFN béta-

1a és 18,3% az im. IFN béta-1a csoportban, amely nemzetközi és hazai eredményeknek megfelelően kitűnő terápiához való ragaszkodásra utal. A szekunder progresszív fázisba került betegek aránya alacsony volt, míg a tartós mellékhatások aránya 10-35% között változott, leggyakrabban a sc. IFN mellett fordultak elő. Habár a mi vizsgálatunk kis esetszámából nehéz egyértelmű következtetéseket levonni, de az IMT kezelésben részesülő betegeink még 12 év kórlefolyást követően viszonylag enyhe korlátozottsággal rendelkeztek, amely szintén a kezelés jótékony hatását demonstrálja. Az öninjekciós készítményekre nem reagáló beteg állapota viszont folyamatosan progrediált. Míg nemzetközi tanulmányok szerint a terápiára reszponder betegek többnyire idősebbek, régebb óta áll fenn a betegségük és a terápia elkezdése előtti évben magasabb volt a relapszusok frekvenciája, a mi vizsgálatunkban a non-reszponder betegeknél észleltünk hosszabb betegségtartamot, amely a kis betegszám következménye lehet. Nemzetközi tanulmányok eredményeivel egybehangzóan vizsgálatunk alapján úgy tűnik, hogy az első vonalbeli szerek beállítását követően a klinikai válasz, amely a klinikai rokkantság progresszióját és a relapszusok gyakoriságát jelenti, alkalmas lehet a terápia hatékonyságának hosszútávú

megítélésére. Azok a betegek, akiknek az immunmoduláns kezelés első éveiben a relapszuscsökkenés elmarad, a kezelés elégtelen, a hatékonyabb második vonalbeli terápiára váltás indikációját jelentheti. Az MRI vizsgálatokkal észlelt aktivitás mértékével kombinálva a cél minél hamarabb a teljes aktivitásmentesség elérése. Irodalmi adatok alapján szuboptimális terápiás hatás, vagy a beteget zavaró mellékhatások esetén eltérő hatásmechanizmusú első vonalbeli készítmények között váltás is szóba jön, ennek megfelelő sikeres terápiaváltás klinikánkon is történt. Amíg az alkalmazott első vonalbeli szerekkel a betegek állapota progressziómentes, a beállított készítmény folytatása javasolt. Az elfogadott másodvonalbeli készítmények mellett is progrediáló betegek kezelésére egyelőre experimentális lehetőségek, illetve intenzív immunszuppresszió (autológ hematopoetikus őssejttranszplantáció) jön szóba

.

5.2. Cerebrális hemodinamikai változások és a nagy dózisú szteroid hatása

Az agyi véráramlási sebesség és az artériás vérnyomás közötti összefüggést leíró Mx index eredményeink alapján nem igazolt szignifikáns autoregulációs eltérést SM betegekben. A provokációs

tesztet követő szívfrekvencia emelkedés dinamizmusa ugyanakkor a betegcsoportban eltért az egészségesekhez képest. A mi vizsgálatunkban az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedés kiváltotta CBF változás dinamikája az első 5 másodpercben szignifikánsan eltért az SM betegekben az egészséges kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Habár a betegek 83 %-ának volt többszörös féltekei demyelinizáció látható a koponya MRI felvételen (a hypothalamus egy alkalommal sem volt érintett), 70 %-ban agytörzsi, 43 %-ban pedig gerincvelői lézió is jelen volt, úgy tűnik, hogy az SM diffúz központi idegrendszeri megbetegedés, amelynél a gyulladás és a degeneráció változó arányban, de minden fázisban jelen van. Az általunk vizsgált 11 betegnél a relapszus miatt adott nagy dózisú intravénás methylprednisolon nem okozott szignifikáns eltérést az Mx indexeket vizsgálva, viszont a szívfrekvencia emelkedés dinamikája mérséklődött a kezelést követően és az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedésre adott válasz mértéke is jelentősen eltért a kezelés előtti állapotétól. A gyulladás mérséklődését követően csökkent a vasoaktív mediátorok felszabadulása, a megváltozott neuronális aktivitás és lokális metabolikus változások következtében a vér-agy-gát és endotheliális diszfunkció javulását feltételezzük. Az

idegrendszeri gyulladás csökkenését a rokkantsági skálákkal mért klinikai javulás is demonstrálta. Eredményeinket annak tudatában értékeltük, hogy kis létszámú és viszonylag heterogén betegcsoportot vizsgáltunk, valamint a TCD-vel mért véráramlási sebesség az agyi véráramlás változásait akkor demonstrálja hüen, ha az artéria cerebri médiák átmérője nem változik és a dinamikus agyi autoreguláció mérésére egyelőre nincsenek hivatalosan elfogadott standard módszerek.

6. Új eredmények

1. Az immunmoduláns kezelés első két évében tapasztalt relapszusráta csökkenés alkalmas lehet a terápia hatékonyságának hosszútávú megítélésére.
2. Nem találtunk különbséget az egyetlen vagy többszörös tünetekkel induló betegség terápiahatékonyságának megítélésében.
3. A korábban indított IFN béta kezelés esetén hosszabb követés után is kevésbé válnak rokkanttá a betegek, mint későbbi terápia kezdetnél.

4. A terápiához való ragaszkodás a heti egy alkalommal im. adott IFN béta 1a esetében a legjobb. A mellékhatások tolerálhatók.
5. SM betegekben nem igazolható szignifikáns eltérés az agyi vérátáramlás autoregulációjában.
6. A provokációs tesztet követő szívfrekvencia emelkedés dinamizmusa és az 1 Hgmm vérnyomás emelkedés kiváltotta vérátáramlás változás dinamikája szignifikánsan eltért az SM betegekben az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva.
7. A relapszus miatt adott nagy dózisú intravénás methylprednisolon mérsékelte a szívfrekvencia emelkedés dinamikáját és az 1 Hgmm-es vérnyomás emelkedésre adott válasz mértéke jelentősen eltért a kezelés előtti állapottól.



Jelölt: Mezei Zsolt
Neptun kód: GDPCX8
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10039129

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Mezei, Z.**, Oláh, L., Kardos, L., Kovács, R.K., Csiba, L., Csépany, T.: Cerebrovascular hemodynamic changes in multiple sclerosis patients during head-up tilt table test: Effect of high-dose intravenous steroid treatment.
J. Neurol. 260 (9), 2335-2342, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6977-0>
IF:3.841
2. **Mezei, Z.**, Bereczki, D., Rácz, L., Csiba, L., Csépany, T.: Can a physician predict the clinical response to first-line immunomodulatory treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis?
Neuropsychiatr. Dis. Treat. 8, 465-473, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S36771>
IF:2





További Közlemények

3. Csépany T., **Mezei Z.**, Csiba L.: Immunmoduláns kezeléssel szerzett tapasztalatok és ajánlások sclerosis multiplexben.
Orvostud. Ért. 82 (2), 74-78, 2009.
4. **Mezei Z.**, Bereczki D., Csiba L., Csépany T.: A sclerosis multiplex funkcionális összetevő teszt alkalmazásának vizsgálata hosszú távon Debrecenben.
Ideggyogy. Szle. 59 (11-12), 442-447, 2006.
5. Csépany T., **Mezei Z.**, Csiba L.: Az immunmoduláns kezelés tapasztalatai hosszú távon sclerosis multiplexben.
Orvud. Ért. 79 (3), 350-355, 2006.
6. **Mezei Z.**, Bereczki D., Csiba L., Csépany T.: A sclerosis multiplex összetett funkcionális index alkalmazhatóságának vizsgálata Debrecenben.
Ideggyogy. Szle. 58 (3-4), 113-118, 2005.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,841

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 5,841

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.03.12.

