

MS-TAUTI - diagnostiikka ja hoito

Pentti Tienari, os.ylil., neuroimmunologian prof



■ OPPIMISTAVOITTEET

- **osata epäillä MS-tautia kliinisen oireiston perusteella**
- **tietää MS-taudin pahenemisvaiheen hoitoperiaatteet**
- **tietää MS-potilaan yleishoidon periaatteet**
- **tietää MS-taudin diagnoosin periaatteet**
- **tietää MS-taudin immunomoduloivat hoitomuodot**



= hallittava, osattava
käyttää tai soveltaa



= tiedettävä, tunnistettava,
ymmärrettävä



= hyödyllistä,
erityisosaamista



MS-TAUTI

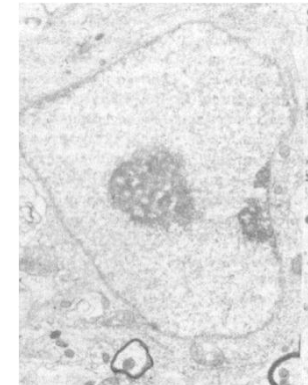
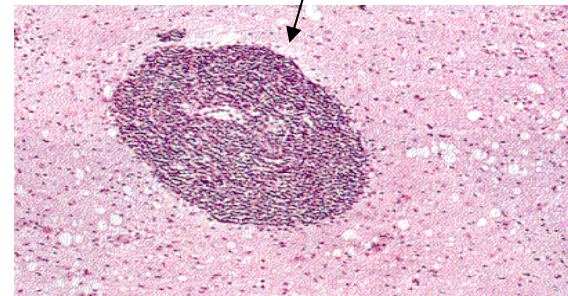
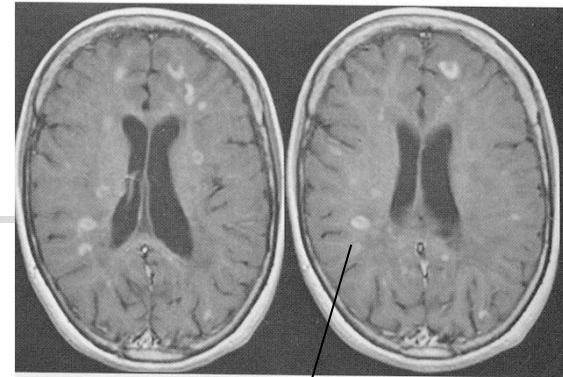
- NUORTEN AIKUISTEN YLEISIN NEUROLOGISESTI INVALIDISOIVA SAIRAUS
- SUOMESSA yli 10,000 POTILASTA
- Immunologisessa hoidossa > 4500 POTILASTA (kustannus 10,000-25,000€/Vuosi/pt)
- 10 % PRIMÄÄRISTI PROGRESSIIVISTA MUOTOA, JOHON EI niin TEHOKASTA HOITOA



MS-tauti

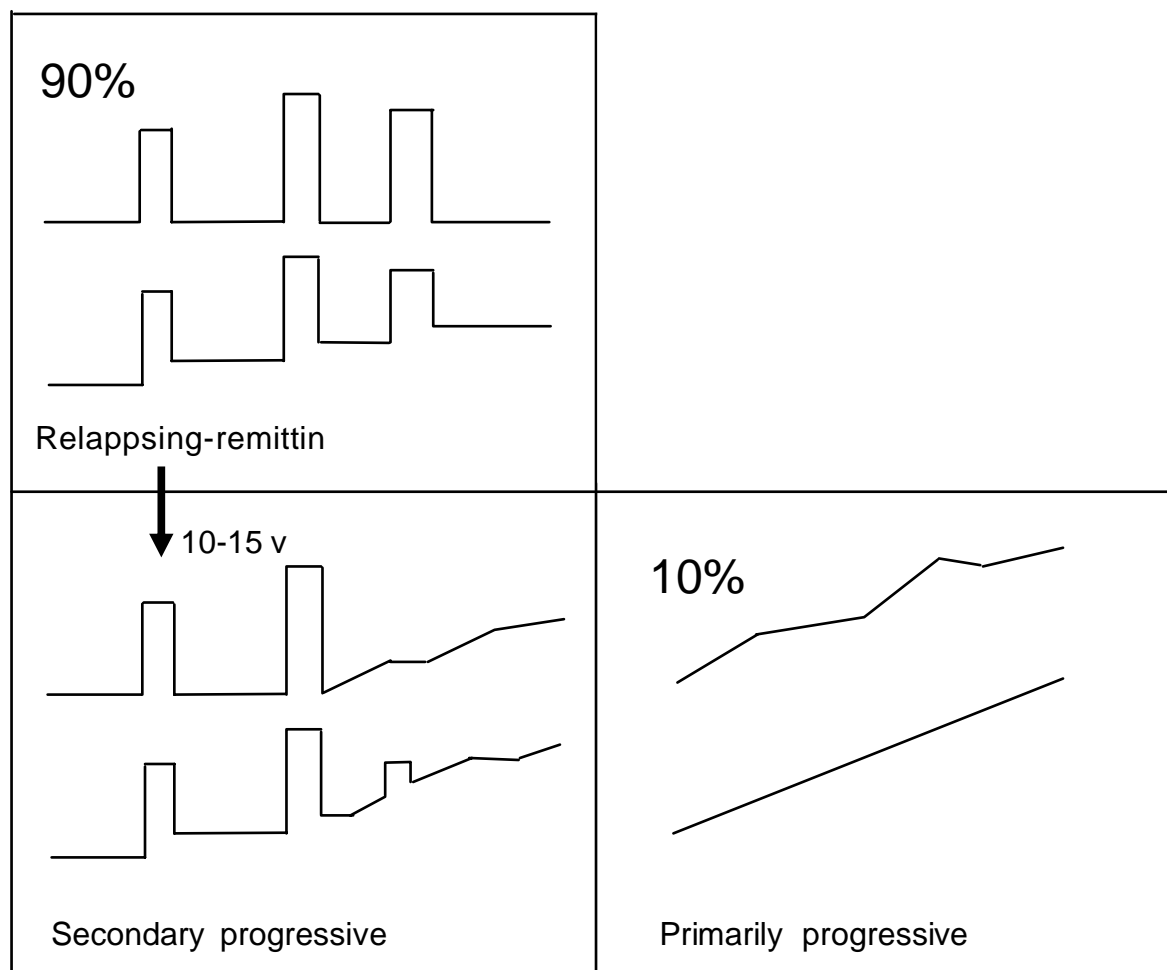
- Syy vielä tuntematon
- Infektiot voivat laukaista
- Perinnöllinen herkkyys

- Venuleiden ympärille kertyy valkosoluja.
- Syntyy tulehdusreaktio, joka vaurioittaa myeliiniä.



MS-taudin etenemistapa vaihtelee

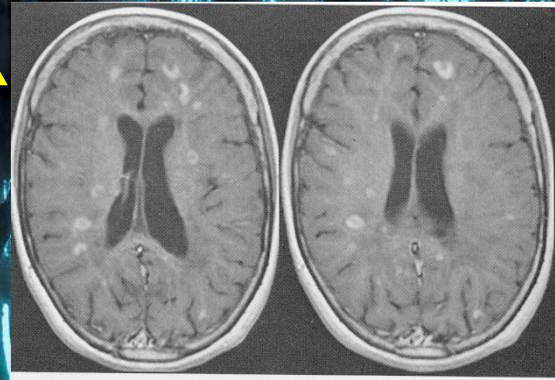
- Alkaa yleensä 20-40 vuotiaana
- Naisilla 2-kertaa yleisempi kuin miehillä %



MS on osatekijöiden **summa**

Genetic factors

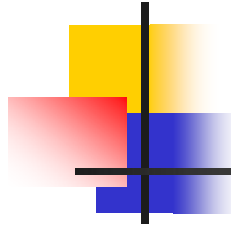
Environmental



Early development

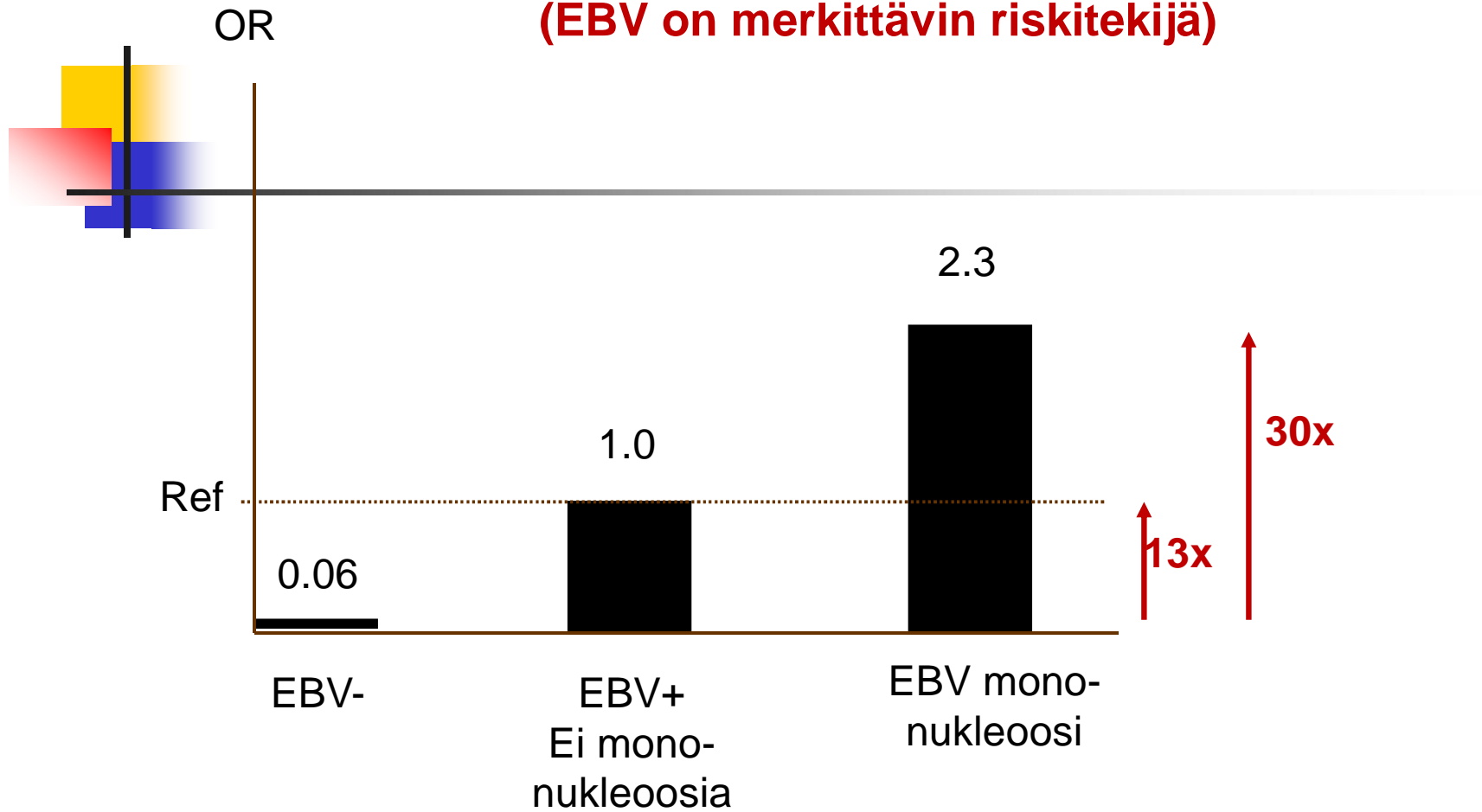


MS:n riskitekijöitä



- Naiset : miehet = 2:1
- EBV infektio (erityisesti mononukleoosi)
- Vähäinen lapsuuden UV-altistus (D-vitamiinin vähyys)
- Etninen ryhmä: Skandinaaveilla ja Kelttiläisillä suurin riski
- Suvussa MS.ää: Riski 25-kertainen (absoluuttinen riski 5%)
- HLA-DR15DQ6 haplotype: Riski 3-4 -kertainen
- Tupakointi, lapsuusajan ylipaino, orgaaniset liuottimet
- Syntymäkuukausi (riskivaikutus: Huhtikuu +10%, Marraskuu -10%)

EBV serostatus ja mononukleoosi: MS vs. verrokkit (EBV on merkittävin riskitekijä)



A. Ascherio, K.L. Munger.

EBV and Autoimmunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 390 (2015) 365-385.

DIAGNOSTISET TUTKIMUKSET

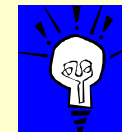


- MS-tautiin sopivat oireet ja neurologiset löydökset.
- Aivojen (ja selkäytimen) magneettikuvaus
- Likvor eli selkäydinnestestä: IgG-indeksi koholla MS:ssä, oligoklonaaliset bandit.
- Toisinaan herätevasteet
 - VEP = Visual Evoked Potential (näköaivokuoren vasteet)
 - SEP = Somatosensory Evoked Potential (tuntoaivokuoren vasteet)
 - BAEP = Brainstem Auditory Evoked Potential (kuuloaivokuoren vasteet)
- Tarvittaessa lisätutkimuksia muiden syiden poissulkemiseksi



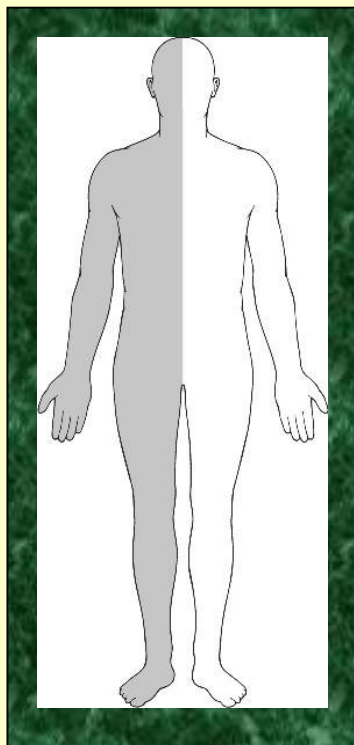
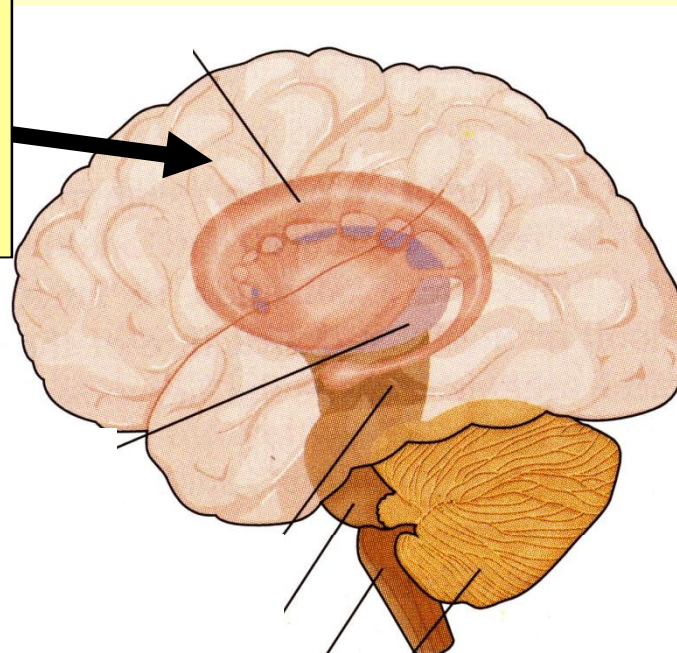
MS-TAUDIN KLIININEN KUVA

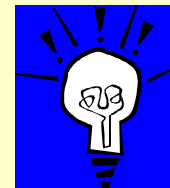
- näköhermon tulehdus, kaksoiskuvat
- raajojen tuntohäiriöt
- jalan voimattomuus
- virtsan pidättyshäiriöt
- oireet menevät ohitse 2 – 4 viikossa
- oireet uusivat, aaltomainen taudinkulku
- alkuun 10 - 15 vuotta aaltoileva taudinkulku, sen jälkeen taipumus muuttua tasaisesti eteneväksi (kortikospinaaliradan degeneraatio)



Isoaivopuoliskot:

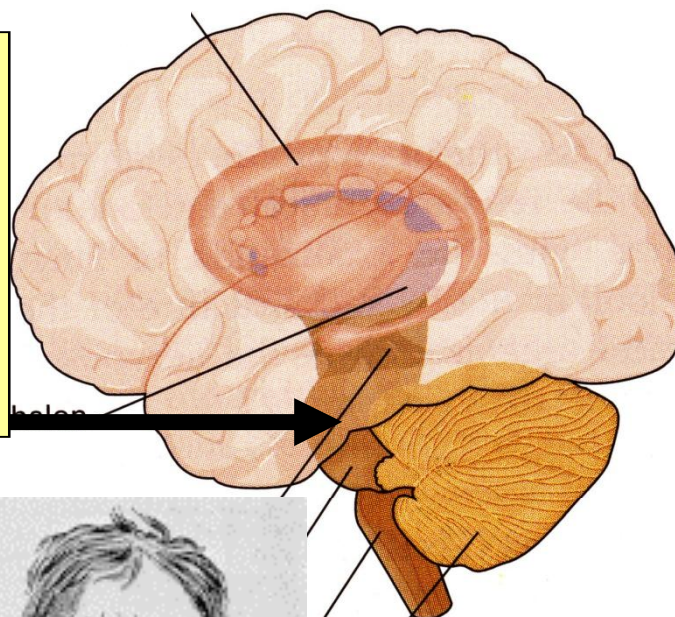
- Halvaukset
- Tuntohäiriöt
- Näköhäiriöt



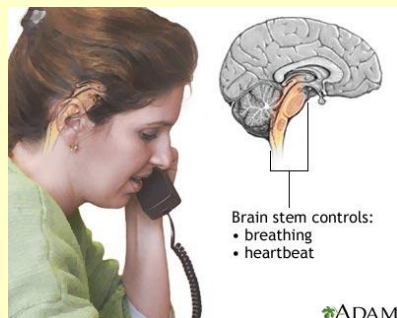


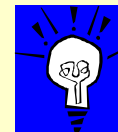
Aivorunko:

- Halvaukset raajoissa tai pään alueella
- Kuulohäiriöt
- Tasapainohäiriöt



To keep her balance the child with ataxia walks bent forward with feet wide apart. She takes irregular steps, like a sailor on a rough sea or someone who is drunk.

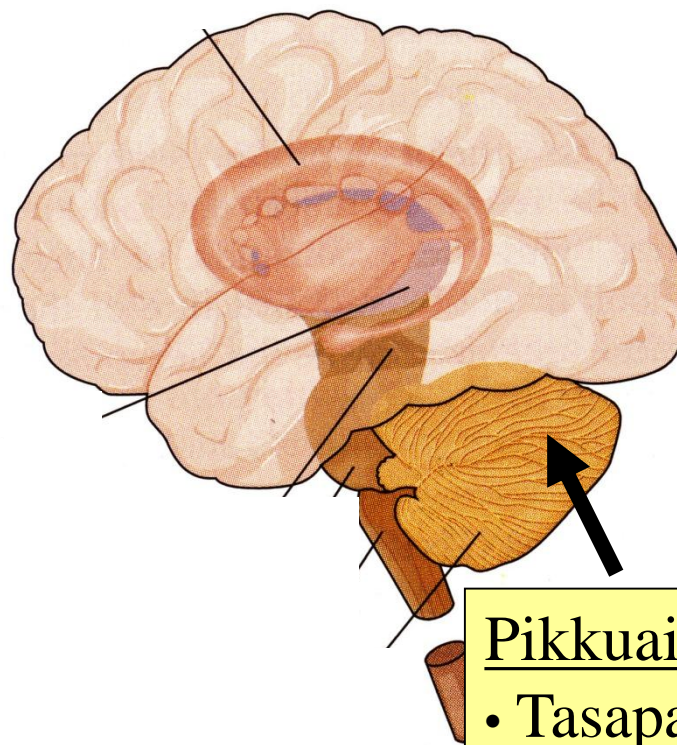
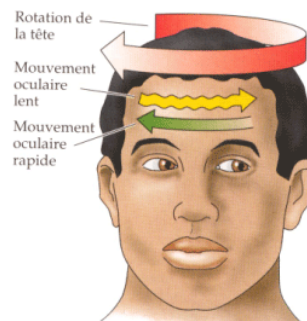




To keep her balance the child with ataxia walks bent forward with feet wide apart. She takes irregular steps, like a sailor on a rough sea or someone who is drunk.

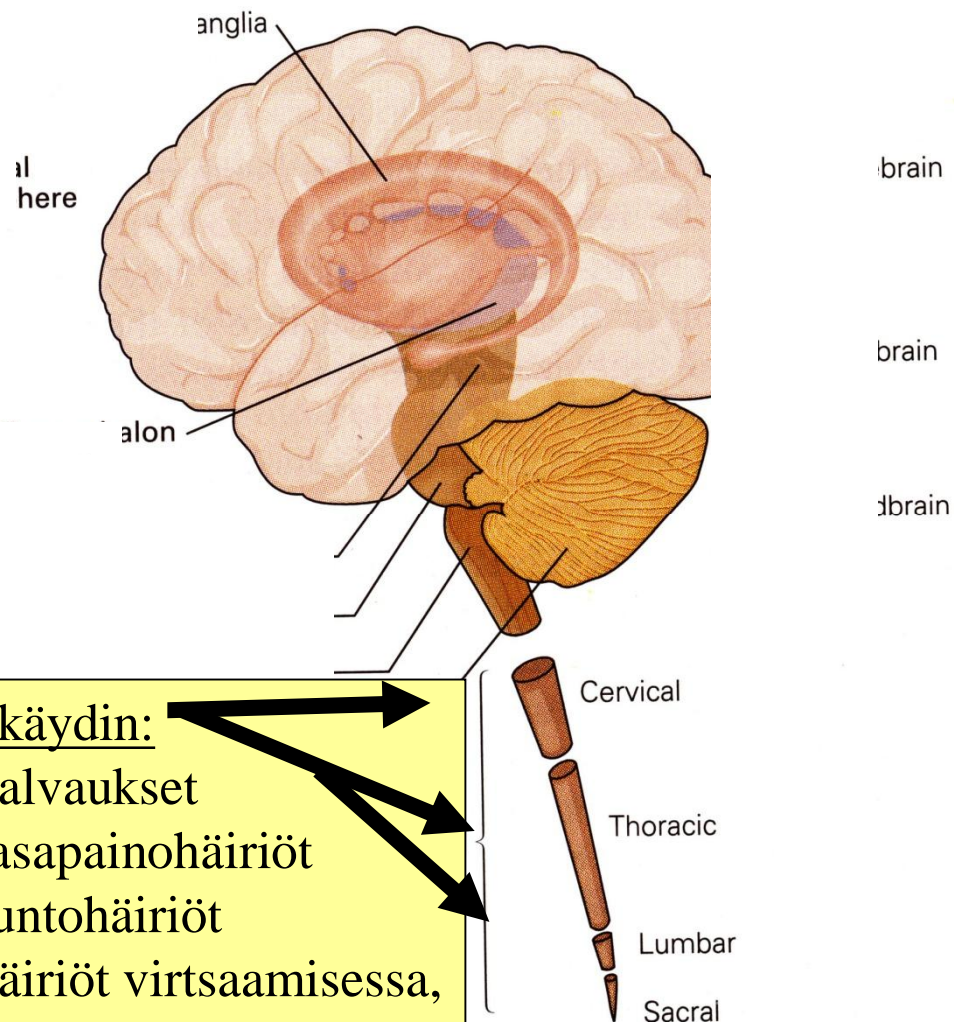
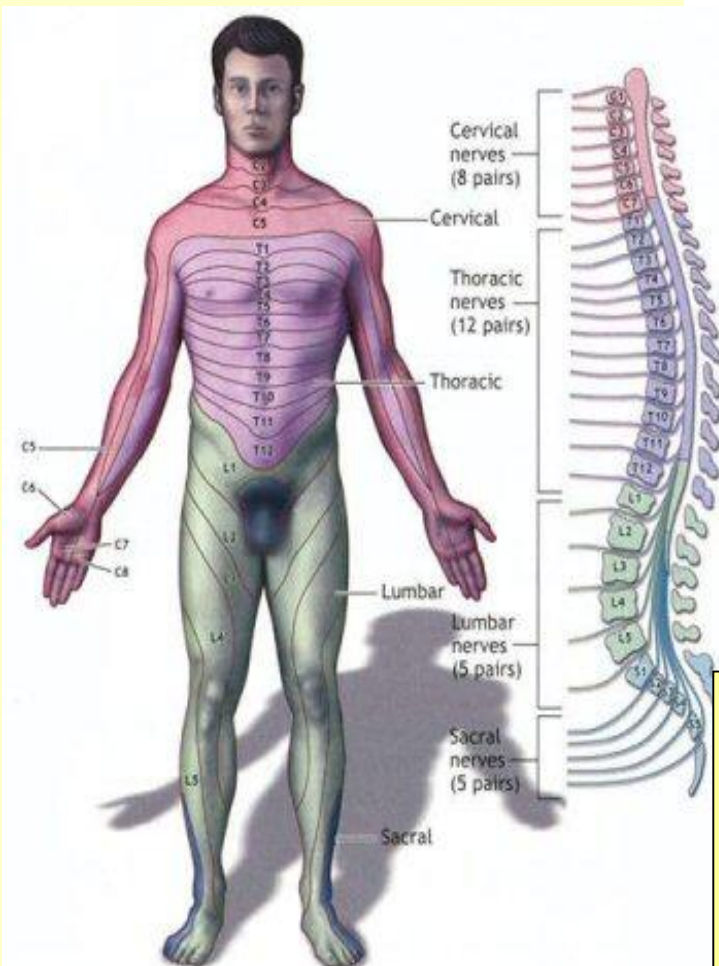


Nystagmus physiologique



Pikkuaivot:

- Tasapainohäiriöt
- Puheen artikulaation häiriöt
- Silmävärve



Selkäydin:

- Halvaukset
- Tasapainohäiriöt
- Tuntohäiriöt
- Häiriöt virtsaamisessa, ulostamisessa ja seksuaalitoiminnoissa



MS-POTILAAN STATUS

- aivohermopoikkeavuudet: kaksoiskuvat
- ylemmän motoneuronin vaurio:
 - kiihtyneet heijasteet
 - spinaalisegmenttiä vastaava tuntohäiriö, voi olla tuntoraja
 - positiivinen babinski?
 - spastisuus
 - ataksia (s-n-koe, DDK)



MS-taudin erotusdiagnostiikkaa

- aivoverenkiertohäiriö
- niskalihastensio-oireilu
- diskusprolapsi
- borrelioosi tai muu infektio
- aivotuumori
- sarkoidoosi, kollagenoosi
- neurosyfilis
- perinnölliset spastiset paraplegiat ja ataksiat



HOIDON VAIHTOEHDOT

- EI MITÄÄN LÄÄKEHOITOA
- *TAUDINKULKUA MUUNTAVAT LÄÄKKEET*
- PAHENEMISVAIHEITA LYHENTÄVÄ HOITO
- OIREENMUKAISET HOIDOT
- FYSIOTERAPIA JA TOIMINTATERAPIA



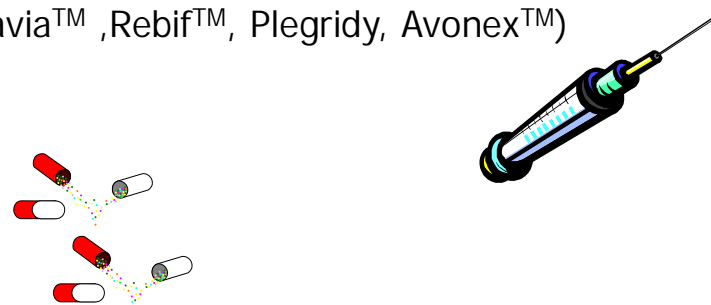
KÄYPÄ HOITO SUOSITUS

- Hoito aloitetaan aaltomaisessa taudissa, jos aktiivisuus ilmenee vähintään kahtena oirejaksona 2 vuoden aikana
- Taudin aktiivisuuden osoittamisessa voidaan käyttää MK:ta
- Oirejakso= pahenemisvaihe tai uusi MK-muutos

MS-taudin kulkuun vaikuttavat lääkkeet: Nykytila pähinänkuoressa

1-linjan lääkkeet:

1. Beta-interferonit 1996 (Betaferon™, Extavia™, Rebif™, Plegridy, Avonex™)
2. Glatirameeriasetaatti 2000 (Copaxone™)
3. Teriflunomidi 2013 (Aubagio™)
4. Dimetyylifumaraatti 2015 (Tecfidera™)



2-linjan lääkkeet:

1. Natalitsumabi 2006 (Tysabri™)
2. Fingolimodi 2012 (Gilenya™)
3. Alemtutsumabi 2013 (Lemtrada™)
4. Kladribiini (2018)
5. Okrelitsumabi (2018)



3-linjan lääkkeet: Mitoksantroni, atsatiopriini (Azamun™, Imurel™, Imuprin™)

MS-taudin lääkkeiden teho:

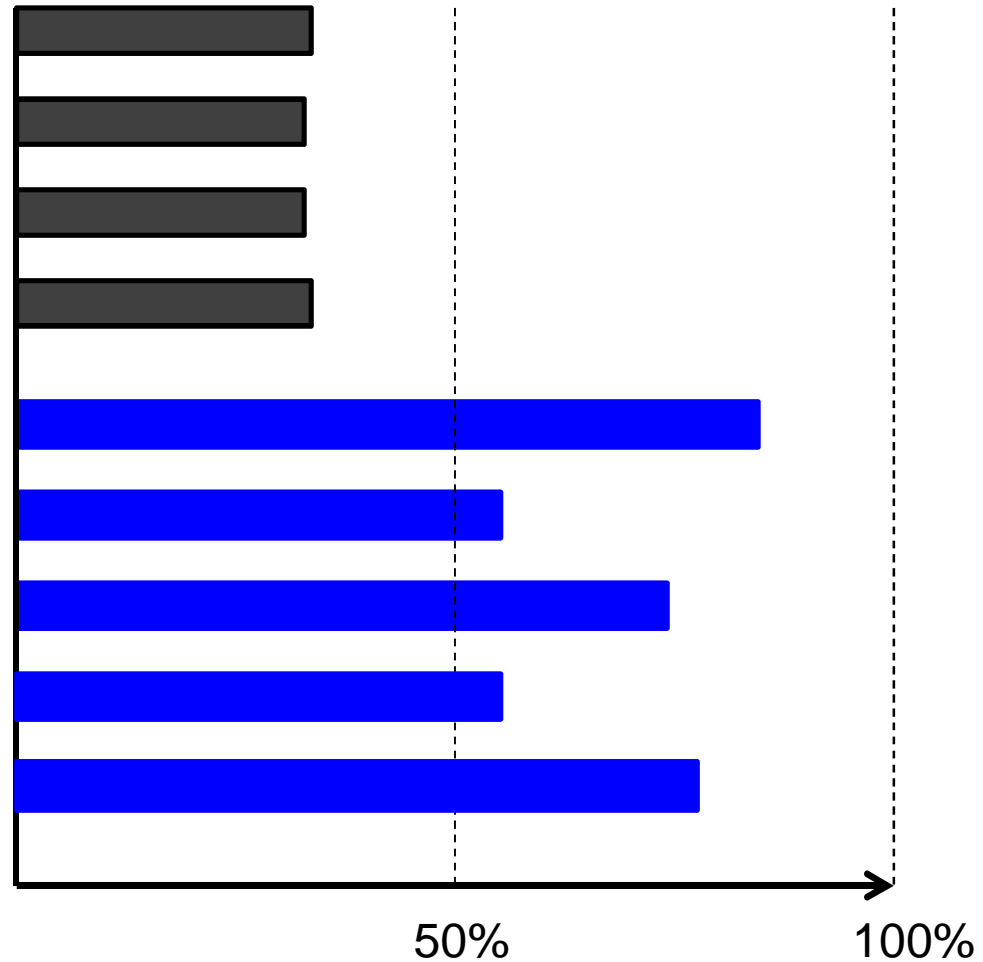
Relapsien väheneminen

1-linjan lääkkeet:

1. Beta-interferonit
2. Glatirameeriasetaatti
3. Teriflunomidi
4. Dimetyylifumaraatti

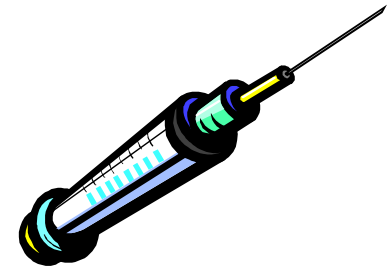
2-linjan lääkkeet:

1. Natalitsumabi
2. Fingolimodi
3. Alemtutsumabi
4. Kladribiini
5. Okrelitsumabi



MS-taudin kulkuun vaikuttavat lääkkeet

Beta-interferonit



- Betaferon/Extavia (korkea-annoksinen, joka toinen päivä ihon alle)
- Rebif 22 ug tai 44 ug (matala- tai korkea-annoksinen, 3 kertaa viikossa ihon alle)
- Avonex (matala-annoksinen, kerran viikossa lihakseen)

Vaikutusmekanismi:

- **T-solu aktivaatio, HLA class II ekspressio.**
- **Lymfosyyttien penetroituminen veri-aivoesteen läpi vähenee (VLA4 inhibitio)**
- **Mikroglial HLA class II ekspressio vähenee**
- **Vaikutus satojen geenien ekspressioon (useita vaikutuskohteita)**
- **Immuunivaste yleisesti viruksia kohtaan paranee**



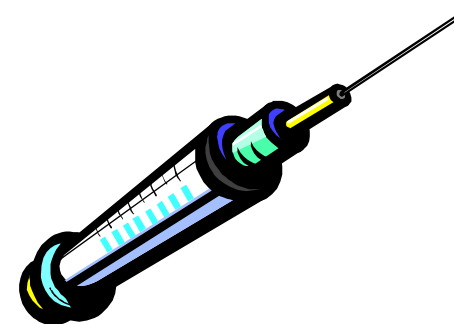
INTERFERONIEN SIVUVAIKUTUKSET

- FLUNSSAN KALTAISET OIREET :KUUME, LIHASSÄRKY, VILUNVÄREET
- MAKSAENTSYYMIEN NOUSU,
- MIELIALAMUUTOKSET ISOILLA ANNOKSILLA
- PISTOSPAIKKOJEN PUNOTUS, TURVOTUS
- LEUKOPENIA

MS-taudin kulkuun vaikuttavat lääkkeet

GLATirameeri-asetaatti (GA)

- Copaxone (3 kertaa vkossa ihon alle)



- Random polymeeri neljästä aminohaposta:

Glutamaatti, Lysiini, Alaniini, Tyrosiini

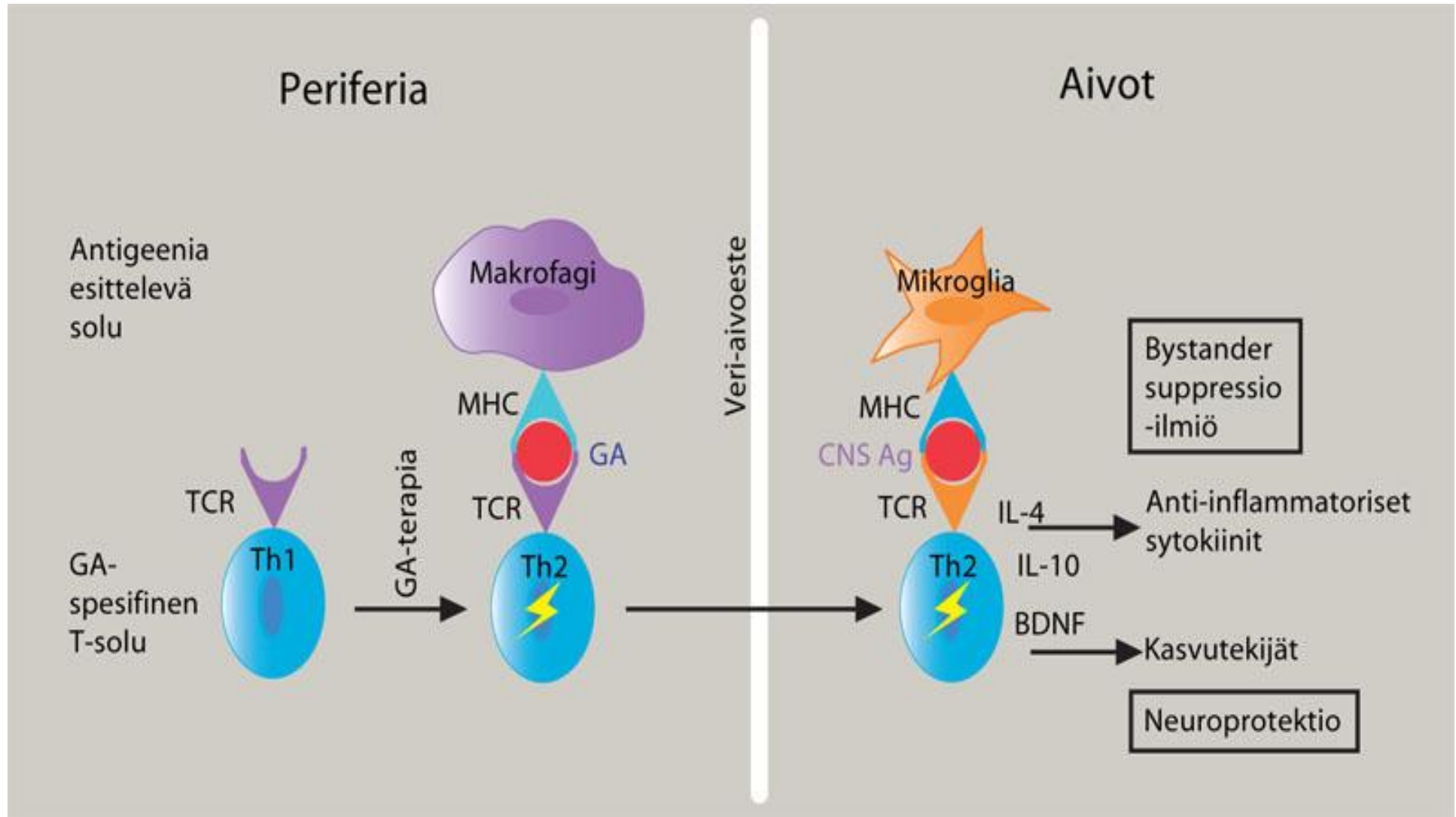
(näitä on paljon Myelin Basic Proteinissa)

Vaikutusmekanismi:

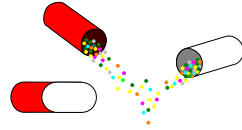
-Immunologinen hyposensibilisaatio (toleranssin kehittäminen Myeliinantigeeneille, Th2 regulatoristen T-solujen stimulointi)

Glatirameeriasetaatin (GA) vaikutusmekanismi

(Th2-regulatoristen T-solujen koulutus)



Teriflunomidi (Aubagio)



- Teriflunomidi on leflunomidin aktiivinen metaboliitti
 - Arava™, nivelreuman hoidossa > 20v
- Inhiboi pyrimidiinien *de novo* tuotantoa
 - antiproliferatiivinen ja anti-inflammatorinen vaikutus
- Teriflunomidin vaikutus kehittyy asteittain
 - eliminaatio on hidasta
 - metaboloituu enterohepaattisen kierron kautta
 - nopea eliminaatio kolestyramiinilla mahdollista

Rapidly proliferating lymphocytes



DHODH-dependent
de novo pyrimidine
synthesis pathway



Teriflunomide

Resting/homeostatic lymphocytes



DHODH-independent
salvage pathway for
pyrimidine synthesis

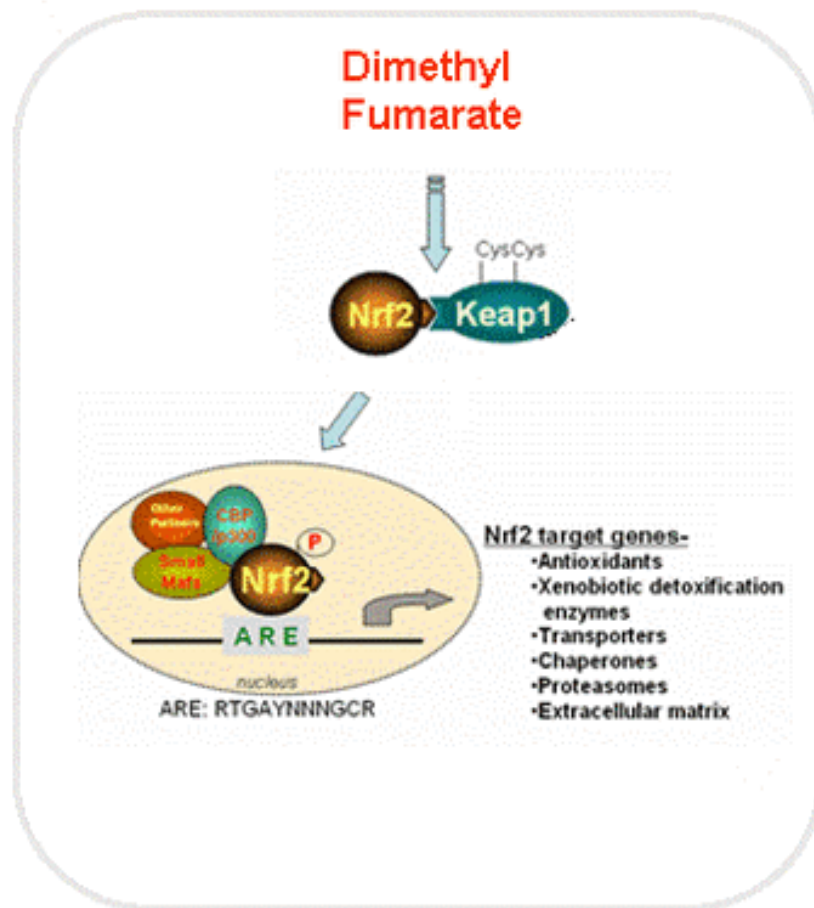
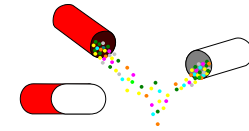


Intracellular pyrimidine nucleotide pool



Phospholipids → Lipid second messengers and cell membranes
RNA/DNA → Cellular proliferation
Glycoproteins/glycolipids → Cell surface molecules

Dimethyl fumarate (Tecfidera)



- Dimethyl fumarate, delivered via enterically coated capsule
- Activates Nrf2 signaling pathway, essential for immune homeostasis and cellular defense
- Inhibits NFkB and pro-inflammatory cytokine signaling
- Phase 2b in MS demonstrated 69% reduction in Gadolinium-enhancing lesions
- Currently in Phase 3 in MS, Phase 2 in RA
 - Both diseases with strong unmet need for oral disease-modifying drugs

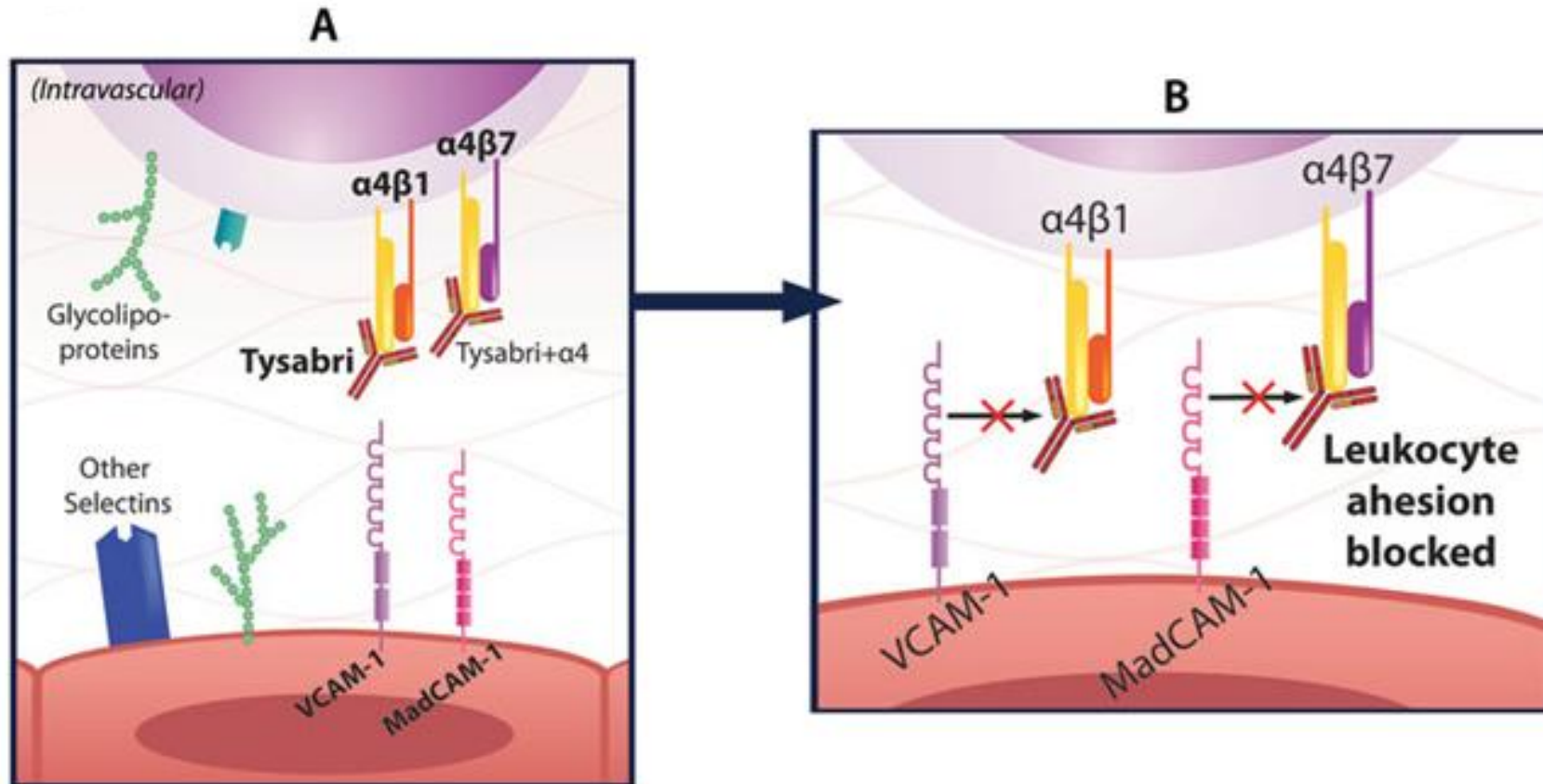
Natalitsumabi

(Tysabri™)

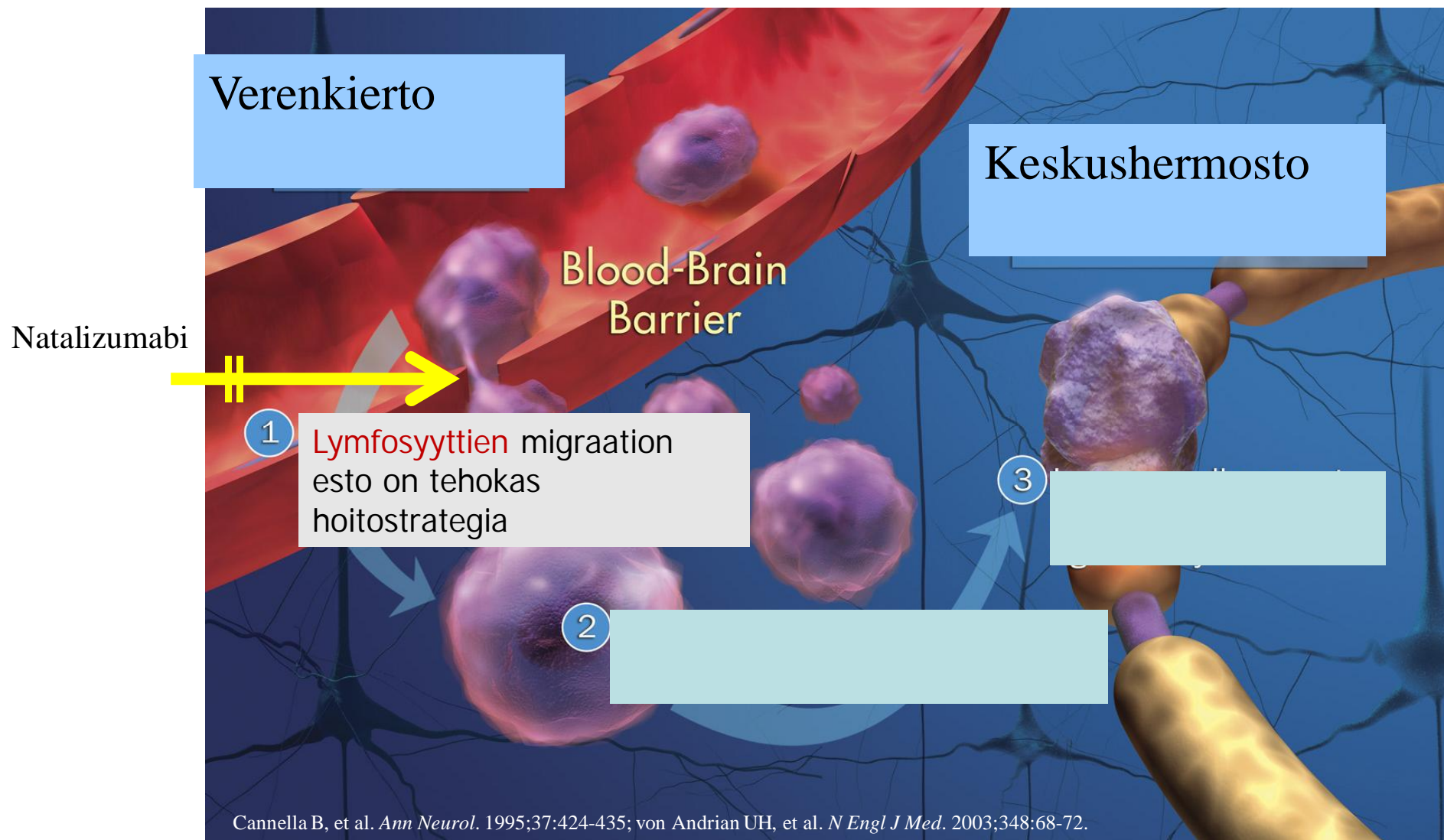
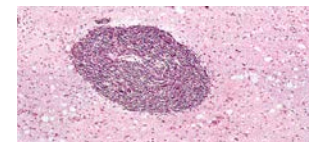
- Yleensä 2-linjan lääke
- Joskus 1-linjassa hyvin aggressiivisen aaltomaisen MS:n hoitoon
- Mab lymfosyyttien α 4-integiiniä kohtaan. Estää valkosolujen migraation veri-aivoesteen läpi.
- 4. viikon välein infuusiona sairaalassa



Natalitsumabi sitoutuu lymfosyytin "homing" reseptoreihin



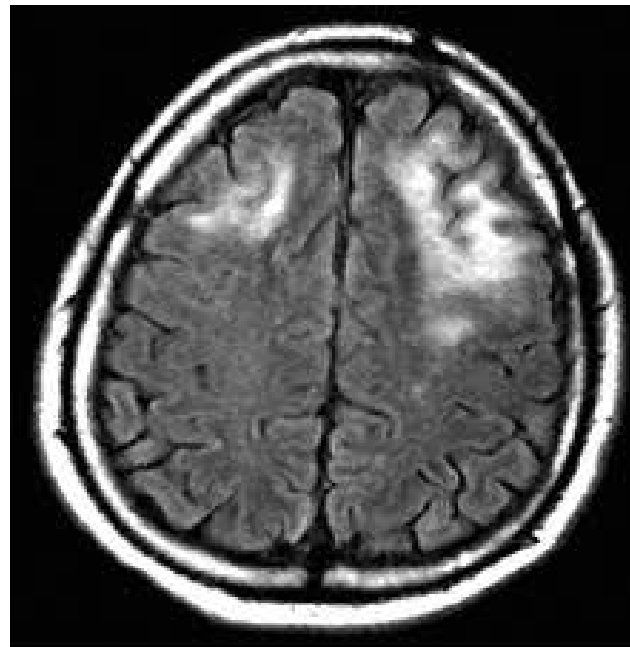
Natalizumabi estää **lymfosyyttien** pääsyn verenkierrosta keskushermostoon >99%:sti.



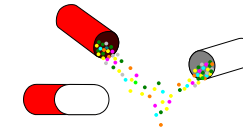
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Riski 3.7/1000 24kk Natalitsumabi hoidossa
”keskushermoston immuunikato”

JC-virus vasta-ainestatus ratkaisee riskin (60% JCV+)



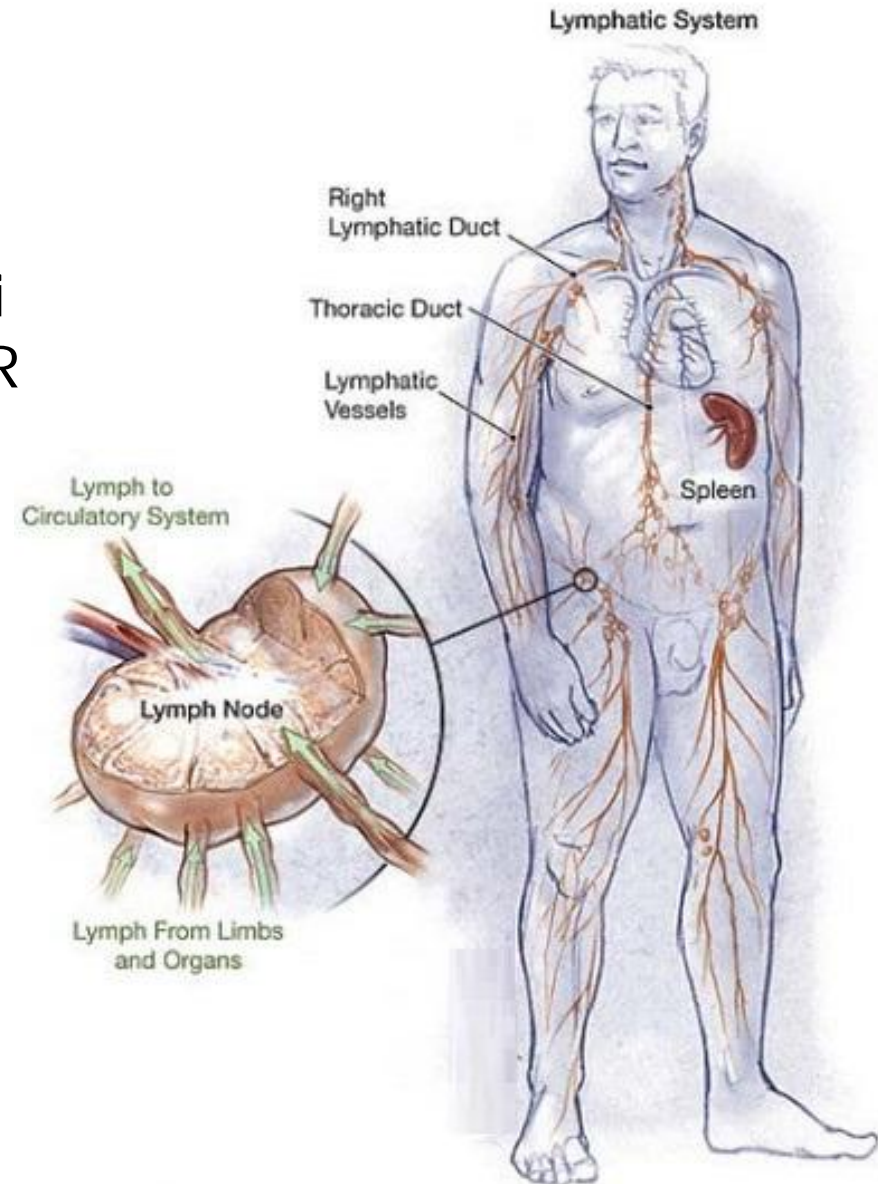
Fingolimodi (Gilenya)



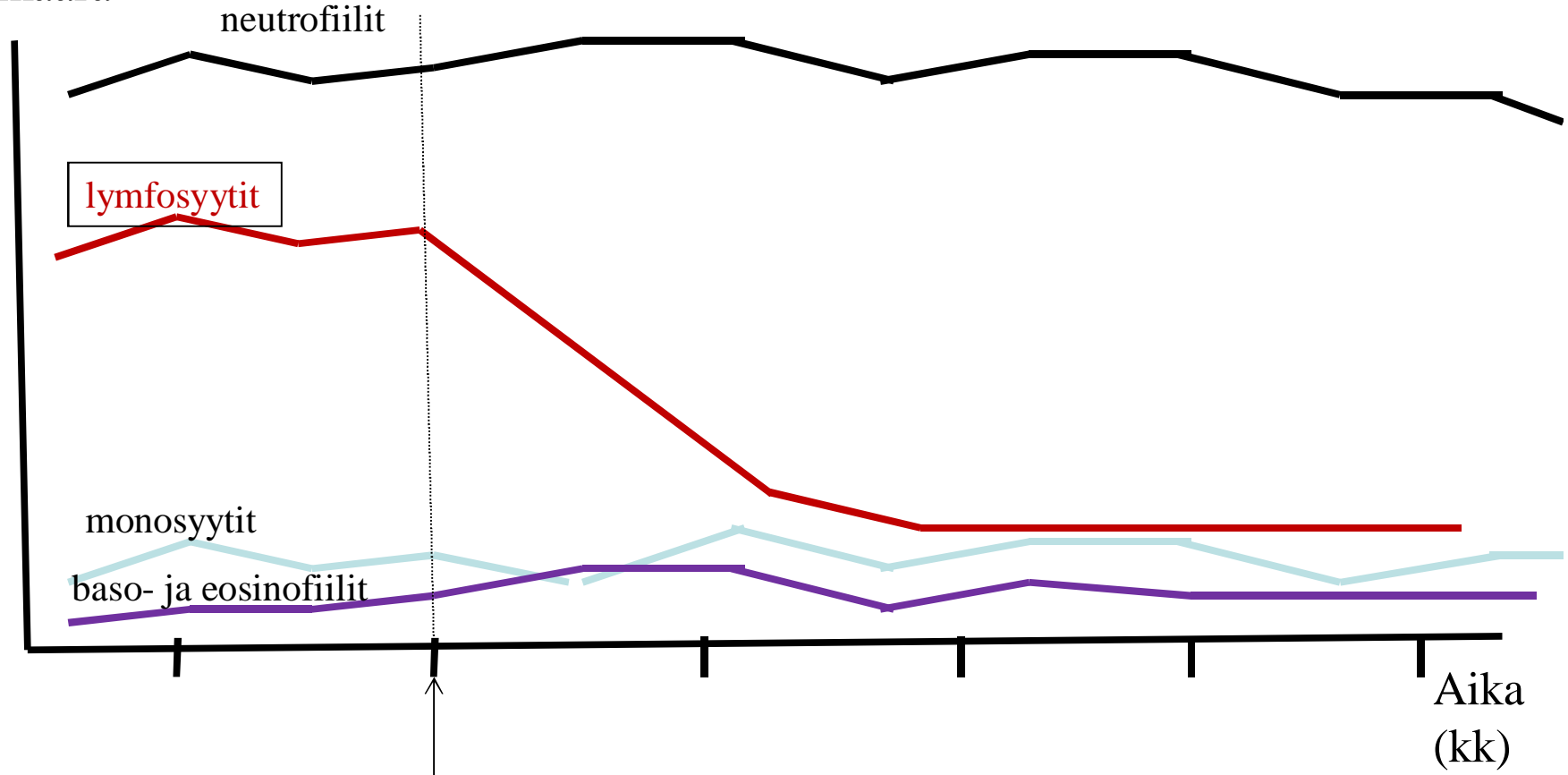
Inhiboi lymfositien pääsyä ulos imusolmukkeista.

Se sitoutuu sfingosiini-1-fosfaatti (S1P) reseptoriin 1 ja estää S1PR riippuvaista check-outia imusolmukkeista

Seurauksena **lymfositien uudelleen jakautuminen.**



Sulumäärä



neutrofiilit

lymfosyytit

monosyytit

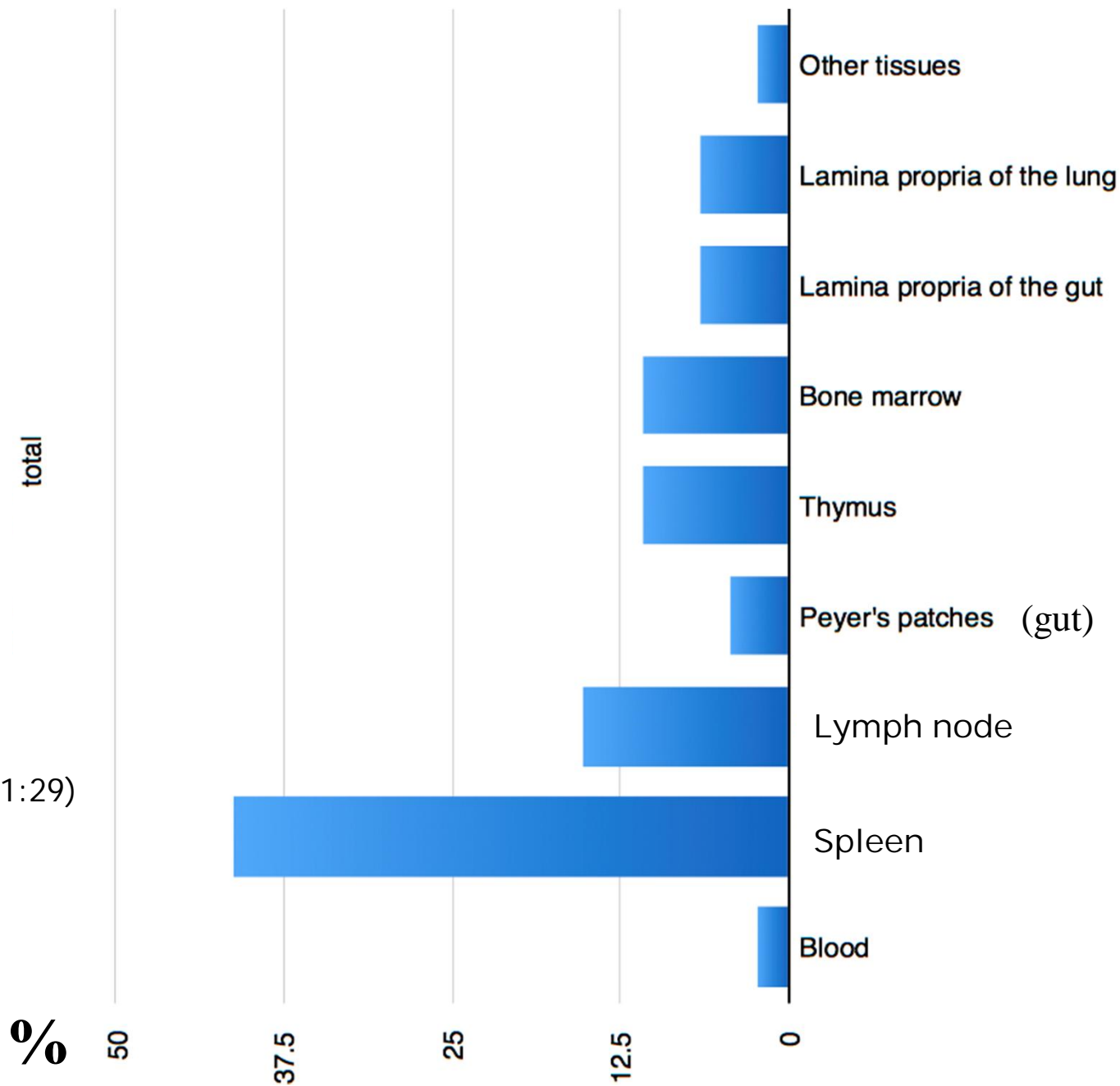
baso- ja eosinofiilit

Aika (kk)

Fingolimodin aloitus

Lymfosyyttien jakauma eri elimissä

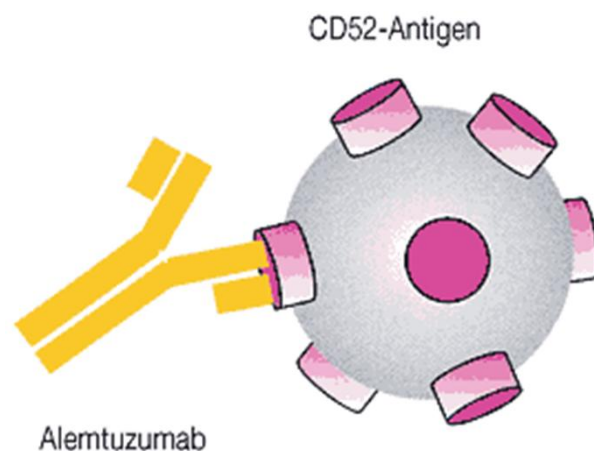
Mukailtu:
Turner et al
J Neuroimmunol 2013;261:29)



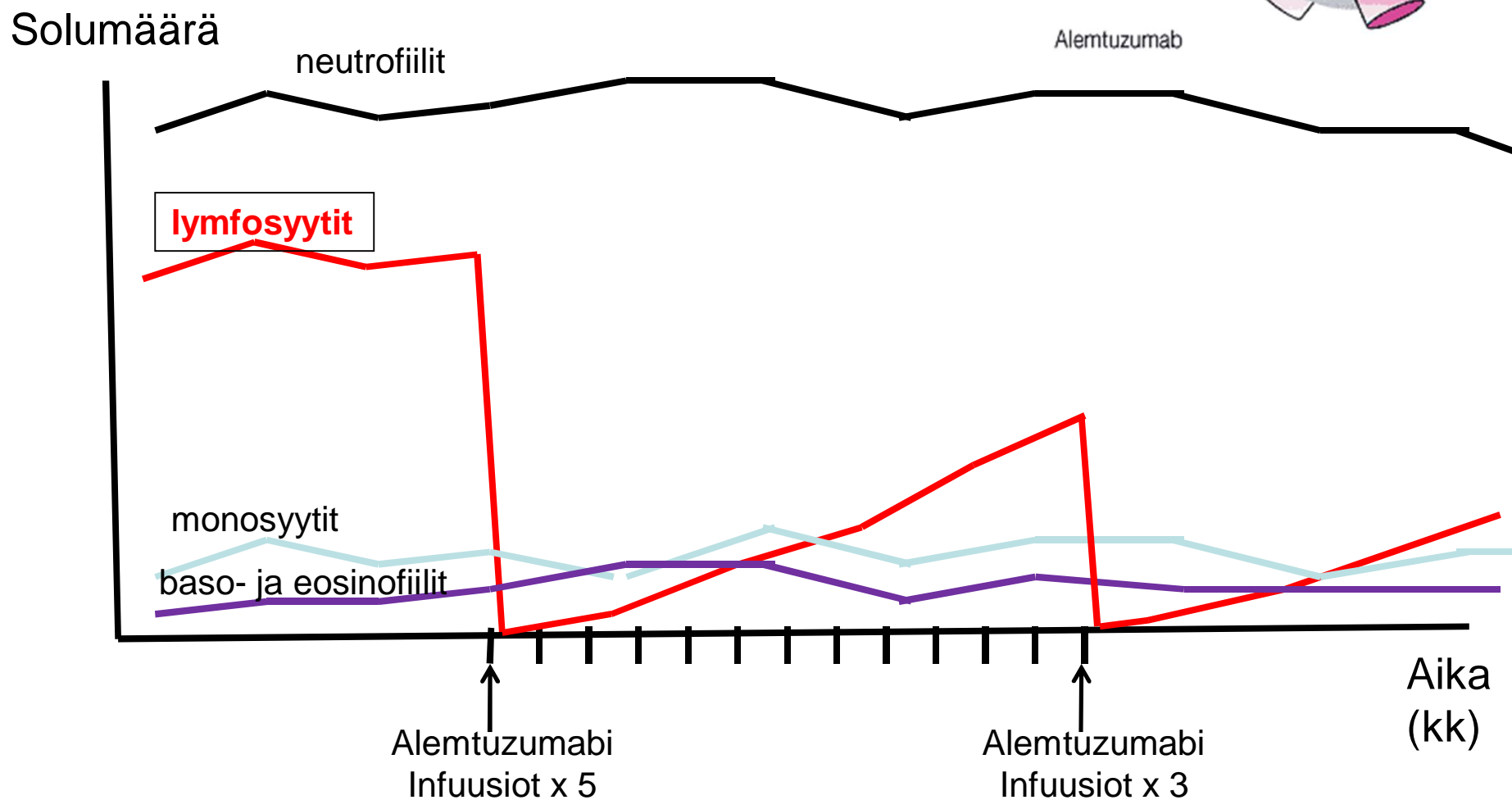
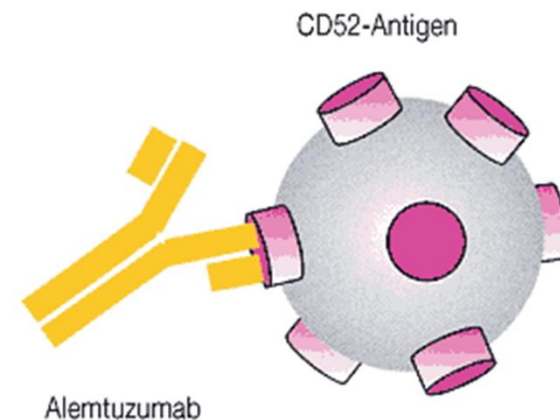
Alemtuzumabin (Lemtrada™)

Monoklonaalinen vasta-aine **lymfosyytien** CD52 antigeenia kohtaan

Annetaan sairaalassa laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (35keur) ja vuoden kuluttua kolmena päivänä (25keur).



Alemtuzumabin teho viittaa myös **lymfosyyttien** keskeiseen rooliin.



Alemtuzumabin haitat

Infektiot

Tyreoidiitti (30%)

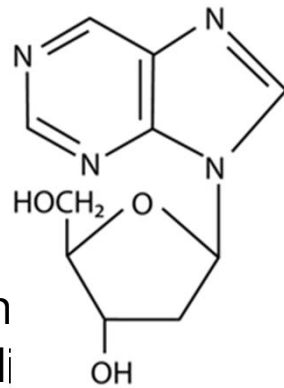
Idiopaattinen trombosytopeeninen purpura (1%)

Tyvikalvo glomerulonefriitti (0.3%)

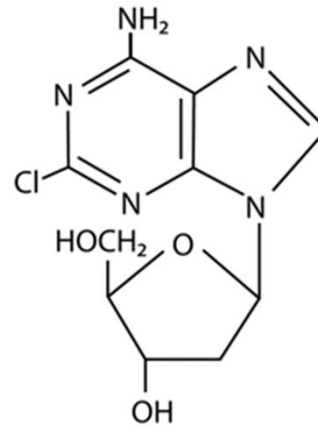
Kladribiini

Puriinianalogi (Adenosiini ja Guanosiini ovat puriineja)
2-chloro-2'-deoxyadenosine (2CdA)

Alun perin
(orphan di



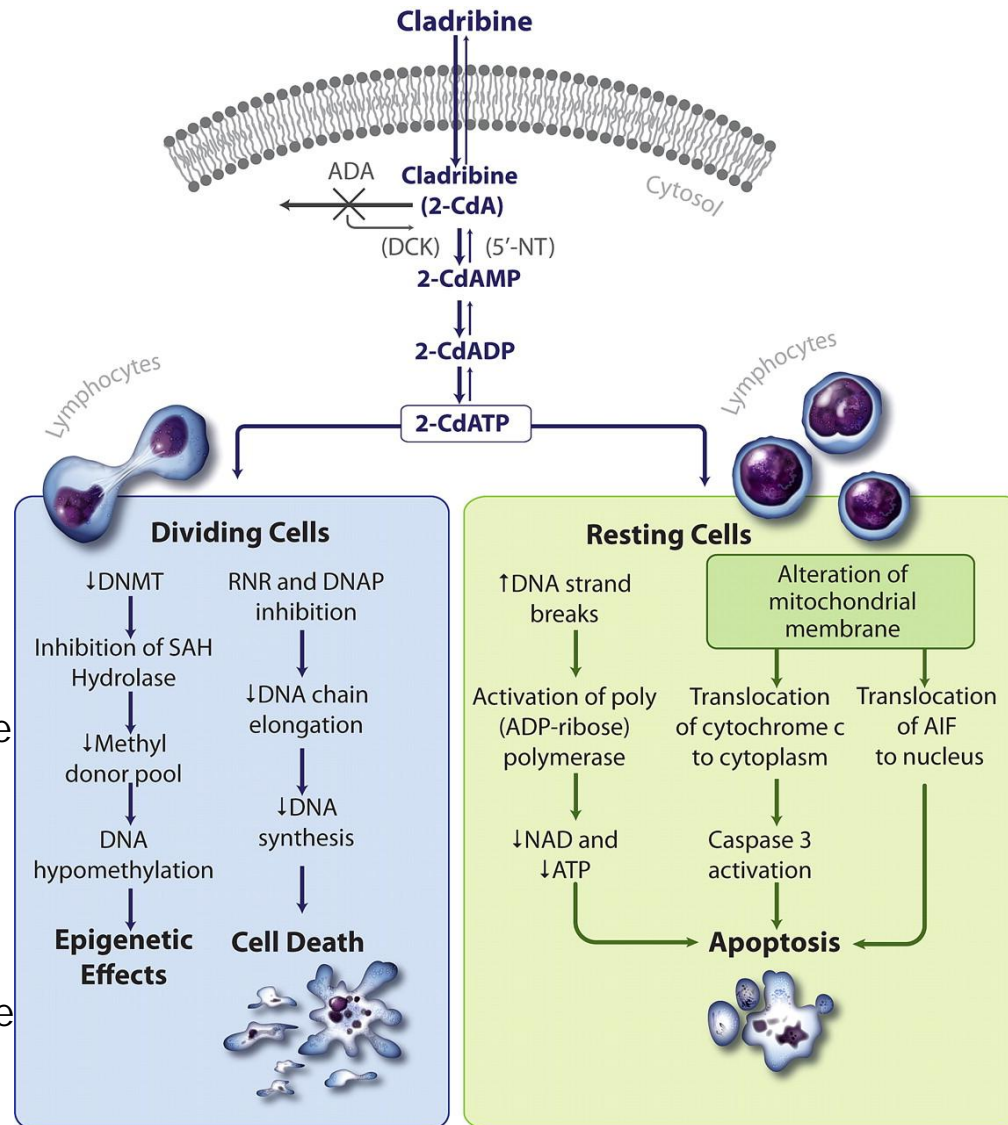
2'DEOXYADENOSINE



CLADRIBINE

:oon

Cladribine modes of action



DNMT =
DNA-methyltransferase

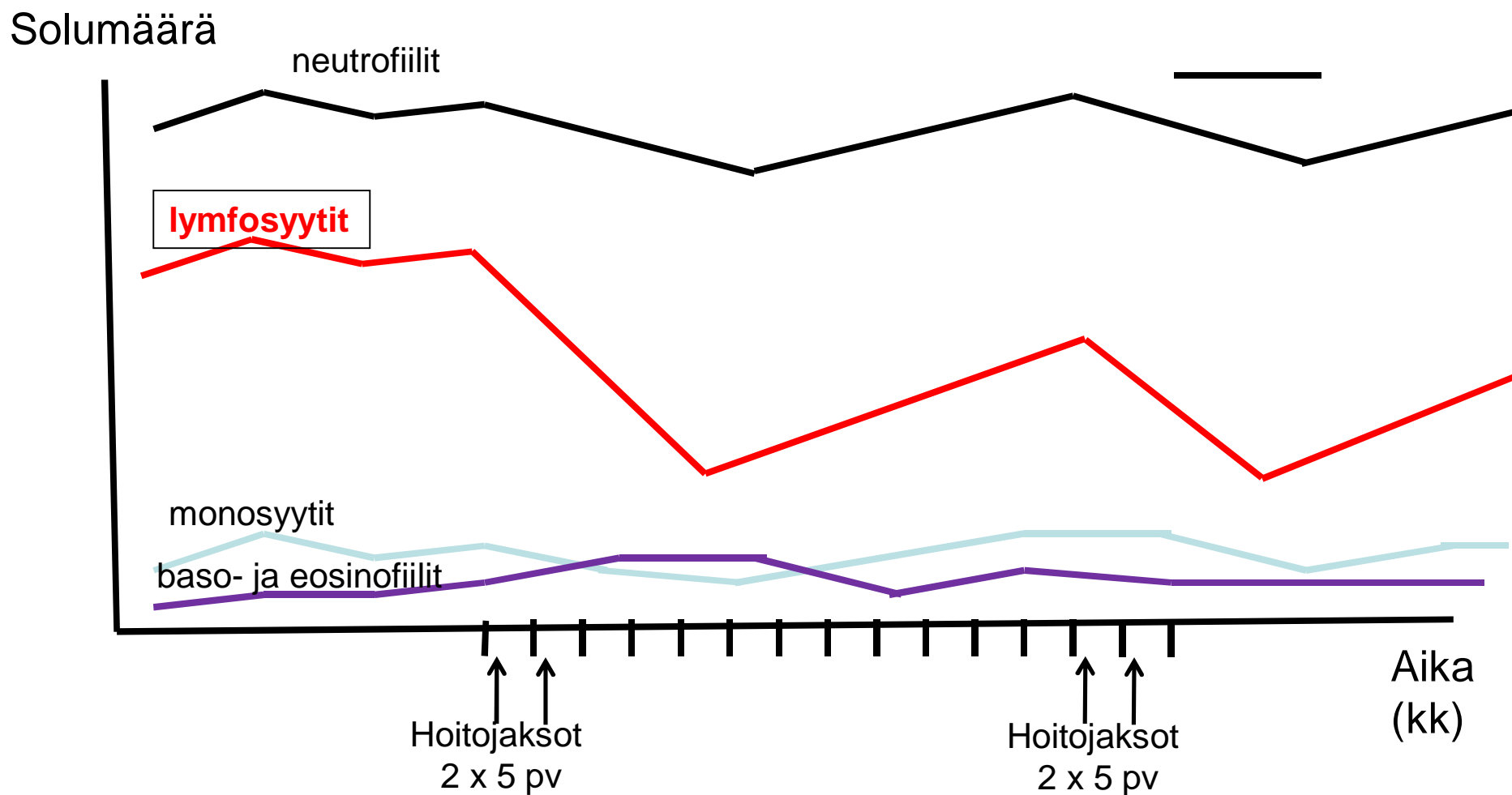
RNR =
ribonucleotide reductase

DNAP =
DNA polymerase

SAH =
S-adenosylhomocysteine
hydrolase

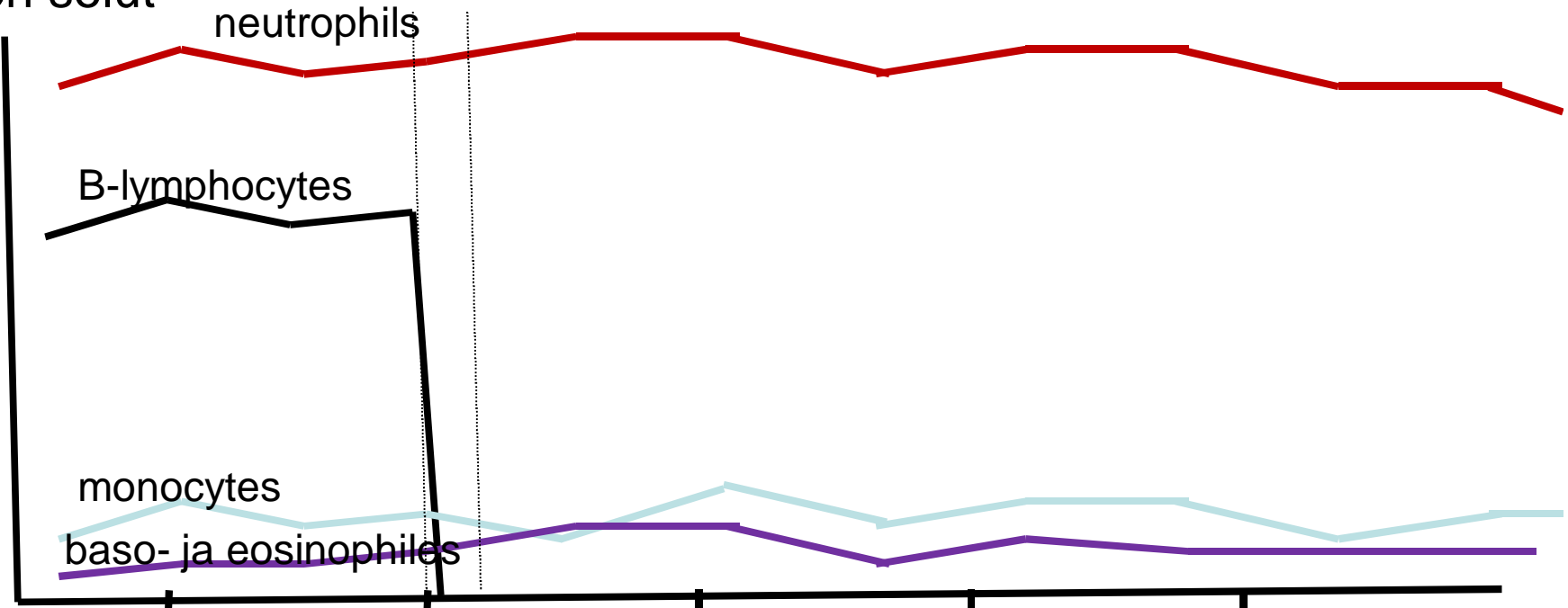
AIF =
Apoptosis-inducing factor

Kladribiini aiheuttaa osittaisen lymfosyyttipopulaation uudistumisen



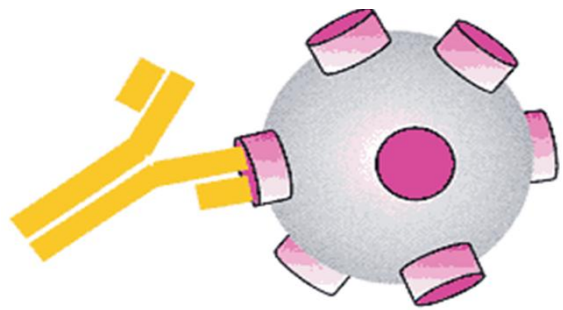
CD20mab Okrelitsumabi
(B-solu depleetio)

Veren solut

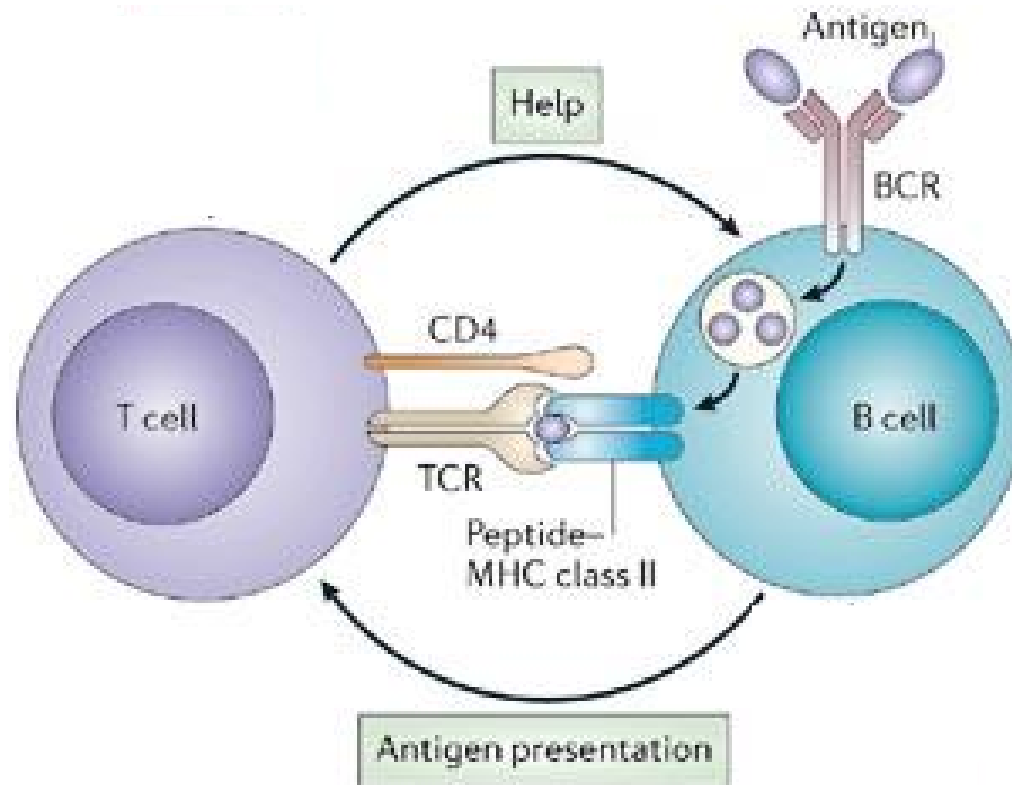


CD20-Antigen

time (yrs)



B-solu vasta-aineiden teho MS:ssä ei välittyne vasta-aineiden tuotannon vaan B- ja T-solujen interaktion kautta.



Syytä muistaa myös:
B-solut ja EBV

Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Edwards *et al.* *Nature Reviews Immunology* **6**, 394–403 (May 2006) | doi:10.1038/nri1838

Lääkehoidon periaatteet

Immunomodulaatio

Beta-interferonit
Glatiramer acetaatti
Dimetyylifumaraatti
Teriflunomidi

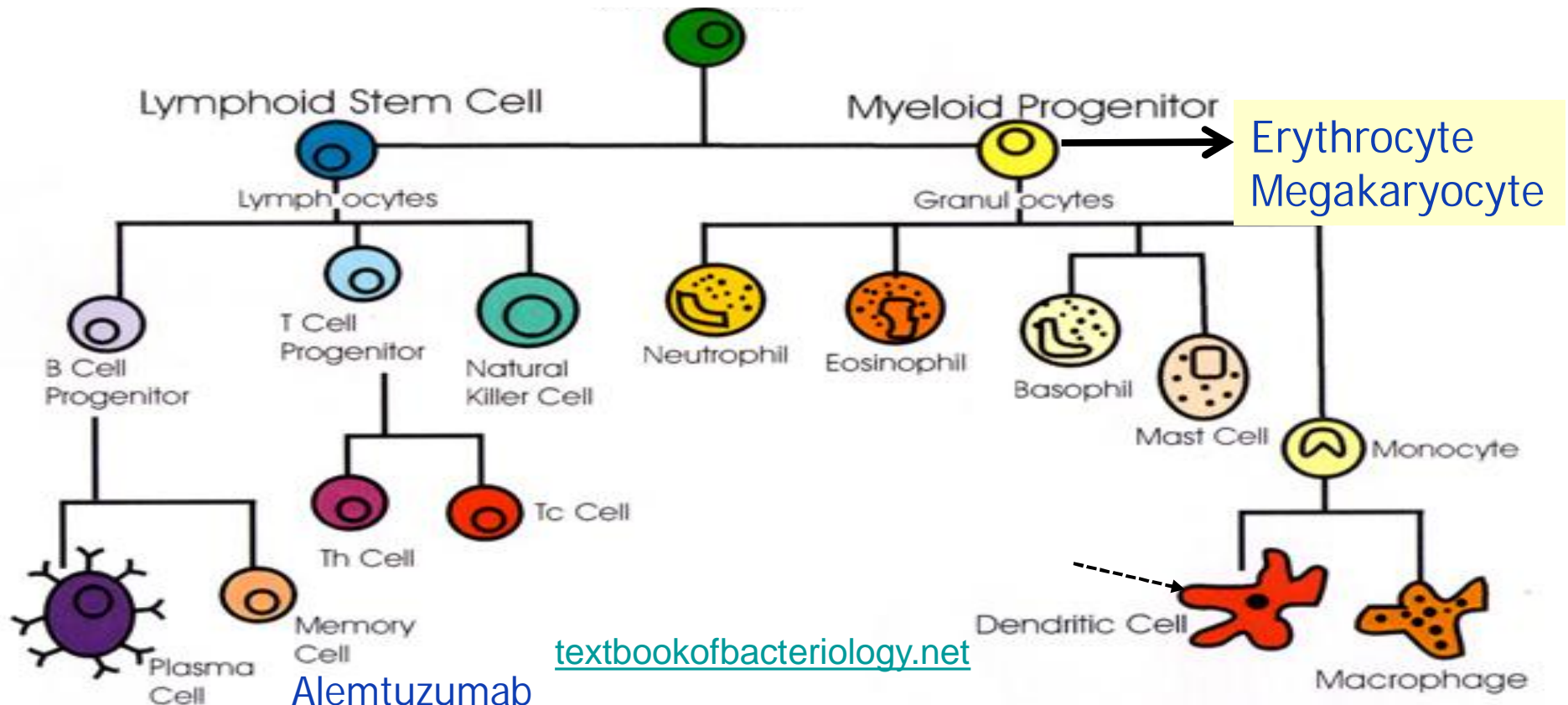
Soluliikenteen rajoittaminen

Natalitsumabi
Fingolimodi

Immunodepleetio

Alemtutsumabi
Kladribiini
Okrelitsumabi (CD20 mabit)

Target cell types of MS drugs



textbookofbacteriology.net

Alemtuzumab
 Ocrelizumab
 Natalizumab
 Fingolimod
 Beta-interferones
 Glatiramer
 Teriflunomide
 Dimethyl fumarate

Beta-interferones
 Glatiramer
 Teriflunomide
 Dimethyl fumarate



PAHENEMISVAIHEIDEN KORTISONIHOIDON TOTEUTUS

- PULSSIHOIDOT
 - METYYLIPREDNISOLONI 1- 1,5 g i.v./vrk 3 vrk
 - METYYLIPREDNISOLONI n. 1000 mg 3-4:nä peräkkäisenä aamuna per os ("kotipulssi")
- SIVUVAIKUTUKSET: unettomuus, vatsaoireet, hyperglykemia, turvotus, psyyken oireet (mania, psykoosi), femurin caputin aseptinen nekroosi
- Samanaikaisesti unilääke.



OIREENMUKAINEN LÄÄKEHOITO

- SPASTISUUTEEN:
 - Titsanidiini 2 – 24 mg/vrk (Sirdalud)
 - Baklofeeni 5 – 60 mg/vrk (Baclon)
 - (Lääkekannabis)
- VIRTSARAKKO-OIREISIIN:
 - oksybutyniini - tolterodiini – trospiumkloridi (antikolineergeja)
 - mirabegroni (beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti)
 - alfutsosiini (α 1-adrenergisen reseptorin salpaaja, rakon kaulan relaksaatio)
- UMMETUKSEEN:
 - ravinnon kuidut, Agiolox, Laxamucil, Vi-Siblin
 - toisinaan Mestinon 10-30mg x 2-3 (stimuloi suolen lihaksia, mutta voi pahentaa virtsan karkailua)
- UUPUMUKSEEN: amantadiini 200 mg/vrk (Atarin) auttaa noin 1/3:lla
- Kipu: neuropaattisen kivun hoitoperiaatteiden mukaisesti.