

Warszawa 29.06.2015

**Choroby mózgu –
innowacyjne metody leczenia udaru
i stwardnienia rozsianego**

**prof. dr hab. med.
Radosław Kaźmierski**

**Klinika Neurologii
i Chorób Naczyniowych Układu
Nerwowego**

**Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu**

**SP ZOZ MSW
w Poznaniu im. prof. L. Bierkowskiego**



Choroby naczyniowe mózgu

Udar niedokrwienny (80%)

-

Udar krwotoczny (10%)

-

Krwotok podpajęczynówkowy (5%)

-

Inne (5%), w tym udar żylny

Skala problemu

Przyczyny zgonów w wybranych krajach w latach 1990-2013

Lancet 2015:385:117-71

Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013

| | | | | | | | | | | |
|----------------|--------|--------|-----------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|-------------|---------------|
| Czech Republic | IHD | Stroke | Lung C | Colorectal C | Cirrhosis | Self harm | Alzheimer's | COPD | LRI | Other cardio |
| Hungary | IHD | Stroke | Lung C | Cirrhosis | Colorectal C | Self harm | COPD | Alzheimer's | HTN HD | Breast C |
| Macedonia | Stroke | IHD | Lung C | Diabetes | HTN HD | Colorectal C | COPD | Stomach C | Alzheimer's | Road injuries |
| Montenegro | IHD | Stroke | Lung C | Self harm | Road injuries | CMP | Breast C | Diabetes | Alzheimer's | Colorectal C |
| Poland | IHD | Stroke | Lung C | Self harm | COPD | Cirrhosis | Road injuries | Colorectal C | Alzheimer's | LRI |
| Romania | IHD | Stroke | Cirrhosis | Lung C | LRI | HTN HD | Alzheimer's | CMP | COPD | Colorectal C |
| Serbia | IHD | Stroke | CMP | Lung C | Self harm | Colorectal C | COPD | Alzheimer's | Diabetes | Breast C |

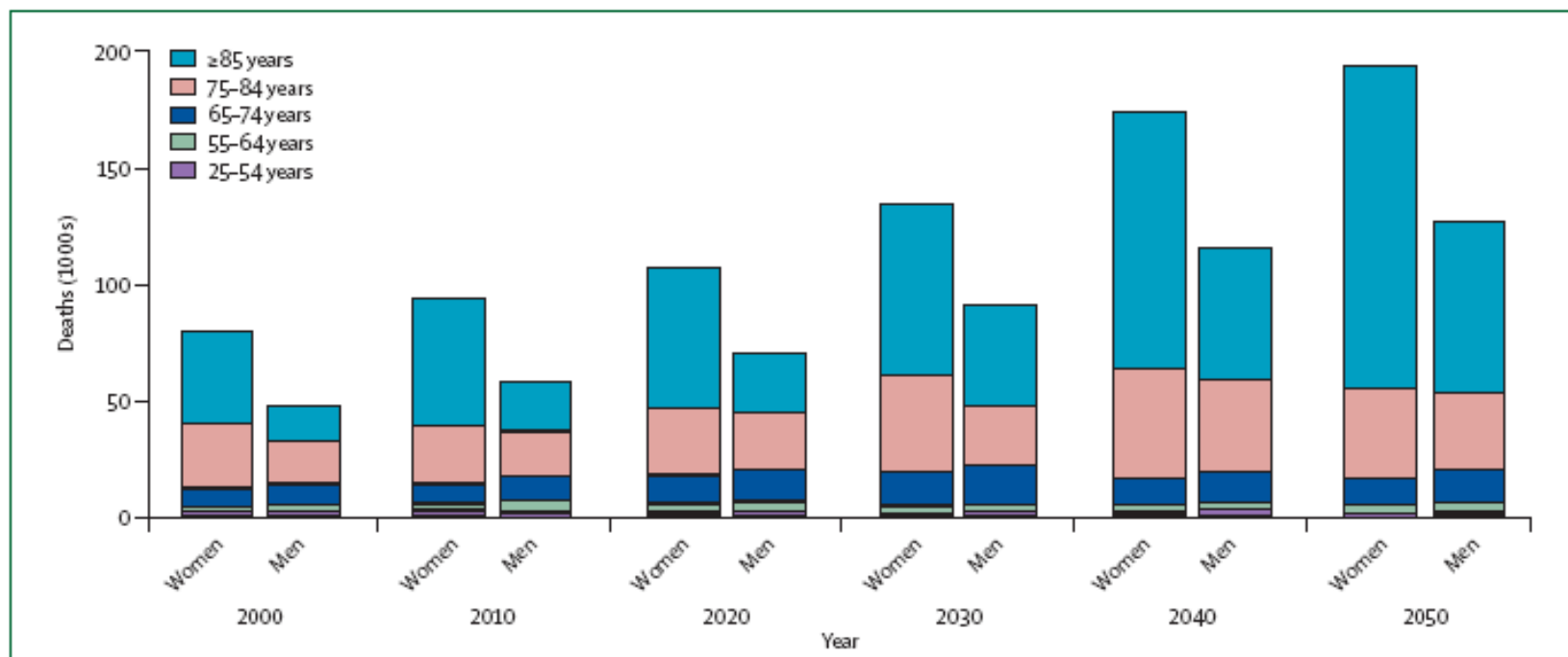
Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013

Najczęstsze przyczyny zgonów na świecie w latach 1990-2013
Lancet 2015;385:117-71

| 1990 mean rank (95% UI) | | 2013 mean rank (95% UI) | | Median % change |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|
| 1-0 (1 to 1) | 1 Lower respiratory infections | 1 Ischaemic heart disease | 1-0 (1 to 1) | 31% (24 to 41) |
| 2-0 (2 to 2) | 2 Diarrhoeal diseases | 2 Lower respiratory infections | 2-3 (2 to 3) | -48% (-54 to -43) |
| 3-0 (3 to 4) | 3 Preterm birth | 3 Cerebrovascular disease | 2-7 (2 to 3) | 24% (18 to 32) |
| 4-0 (4 to 4) | 4 Ischaemic heart disease | 4 Diarrhoeal diseases | 5-5 (4 to 8) | -62% (-66 to -57) |
| 5-1 (5 to 6) | 5 Cerebrovascular disease | 5 Road injuries | 5-9 (4 to 8) | 15% (2 to 23) |
| 6-4 (5 to 9) | 6 Neonatal encephalopathy | 6 HIV/AIDS | 6-0 (4 to 8) | 344% (245 to 444) |
| 7-5 (6 to 9) | 7 Tuberculosis | 7 Preterm birth | 6-3 (4 to 9) | -53% (-59 to -45) |
| 8-0 (6 to 10) | 8 Malaria | 8 Malaria | 6-9 (4 to 10) | -5% (-26 to 24) |
| 8-9 (6 to 11) | 9 Congenital anomalies | 9 Neonatal encephalopathy | 8-7 (6 to 11) | -26% (-38 to -11) |
| 9-6 (8 to 11) | 10 Road injuries | 10 Congenital anomalies | 10-3 (8 to 12) | -18% (-33 to -4) |
| 11-5 (11 to 13) | 11 COPD | 11 Tuberculosis | 11-1 (10 to 12) | -31% (-40 to -24) |
| 12-2 (7 to 18) | 12 Measles | 12 COPD | 11-3 (10 to 12) | -1% (-9 to 9) |

Prognozowana umieralność na udar mózgu w latach 2010-2050

(Lancet Neurol. 2008;7:915-26)



- W ciągu pierwszych trzydziestu dni od wystąpienia udaru **umiera 10 – 20% pacjentów**, natomiast
- w ciągu pierwszego roku od wystąpienia udaru niedokrwienego odsetek zgonów sięga już 33-50%.
- Ważne jest, że około połowa osób, które przeżyły udar niedokrwienny mózgu **nie osiąga sprawności** pozwalającej na samodzielne funkcjonowanie **i wymaga stałej pomocy.**

Wczesne objawy udaru niedokrwiennego w KT



Za: The Radiology Assistant - Brain Ischemia - Imaging in Acute Stroke

Majda Thurnher

Department of Radiology, Medical University of Vienna

Leczenie

- Leczenie trombolityczne
- Ciśnienie krwi, kontrola glikemii
- Leki p/płytkowe (aspiryna, tiklopidyna, kłopidogrel)
- Leki antykoagulacyjne
- Bilans płynów
- Lecz. p/obrzękowe
- Neuroprotekcja
- Obniżenie temperatury
- Wczesna rehabilitacja

Actilyse® alteplaza
(rekombinowany aktywator plazminogenu, rtPA)

okno czasowe do 4,5 godziny

**dawka 0,9 mg/kg (do 90 mg);
10% bolus, 90% pompa infuzyjna w ciągu 60 minut
(obecnie jedyny preparat zarejestrowany do
leczenia trombolitycznego udarów niedokrwiennych
mózgu)**

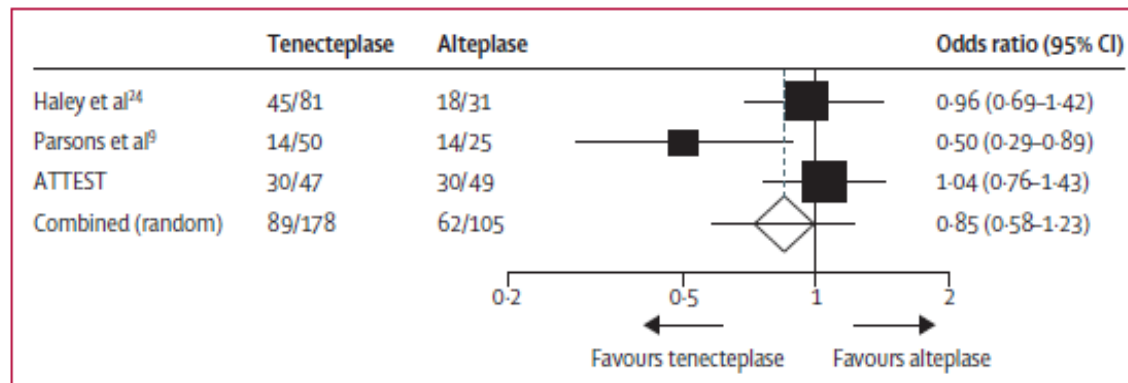
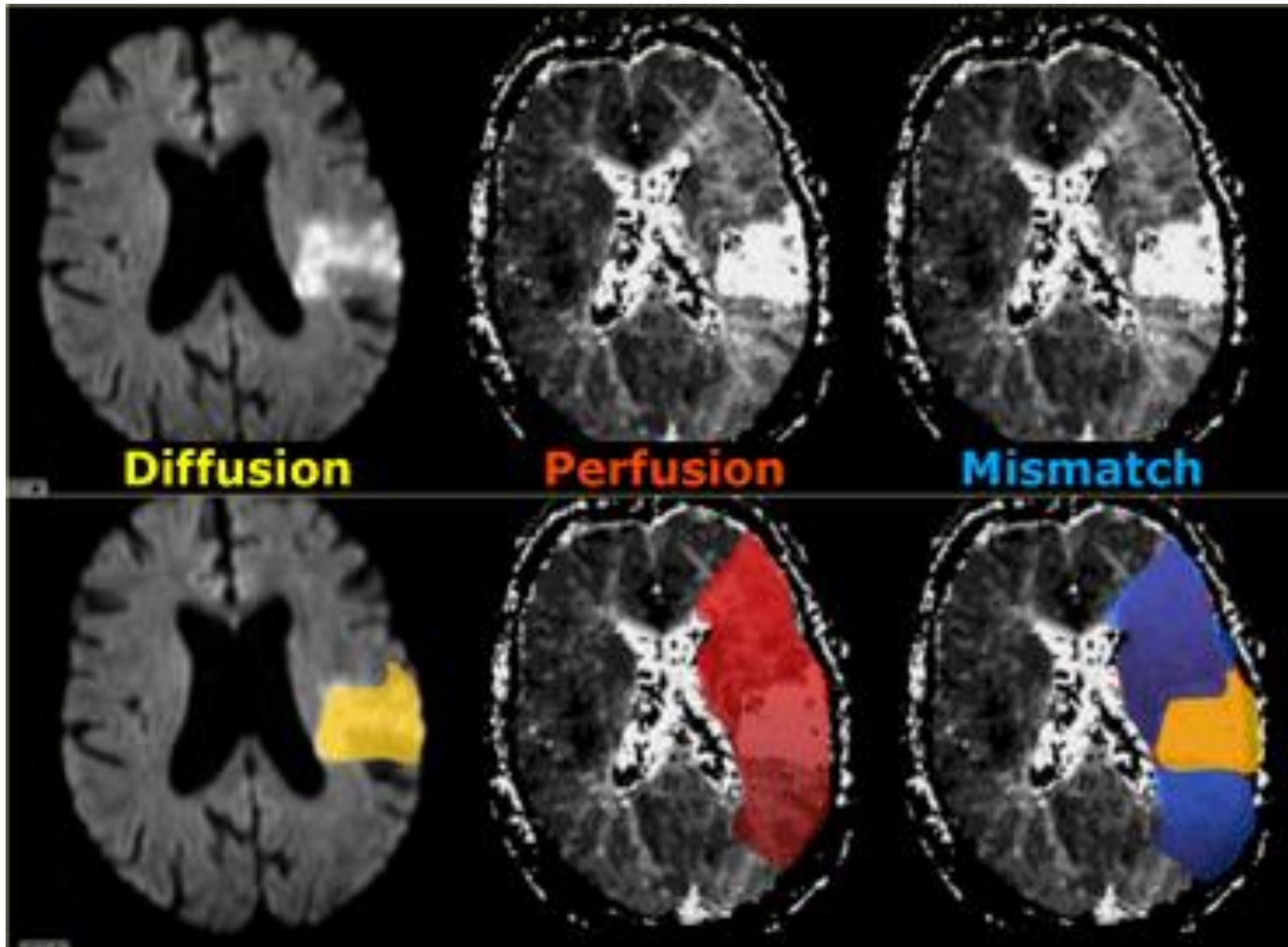


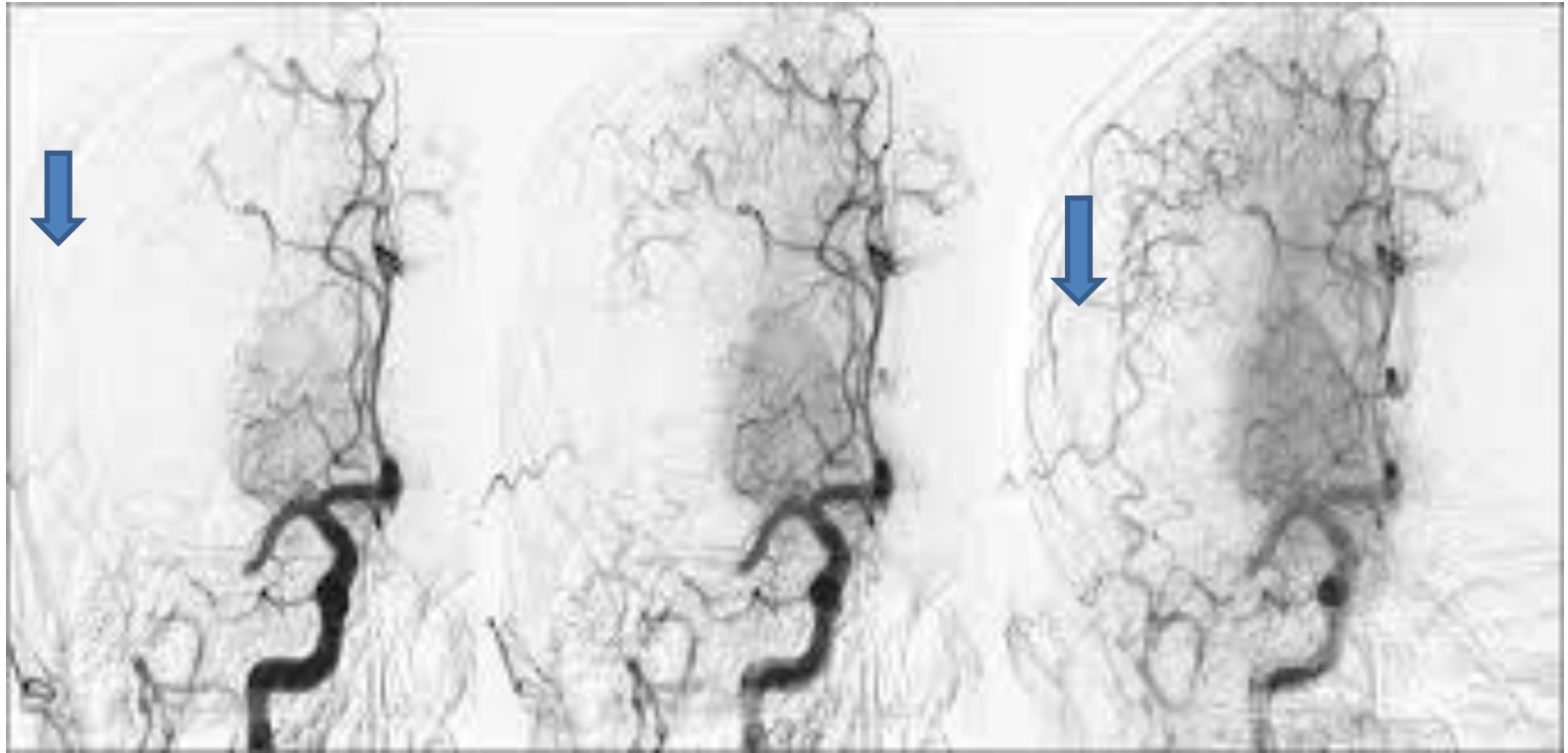
Figure 4: Death or dependence at 3 months (mRS 3-6) in randomised trials comparing intravenous tenecteplase and intravenous alteplase
mRS—modified Rankin scale.

Niedopasowanie sekwencji DWI i PWI (DWI/PWI mismatch) - co to jest „strefa półcienia”?



Za: The Radiology Assistant - Brain Ischemia - Imaging in Acute Stroke
Majda Thurnher
Department of Radiology, Medical University of Vienna

Krążenia oboczne w udarze z zakresu tętnicy mózgu środkowej prawej (leptomeningeal collaterals)



Wg. Ashfaq Shuaib et al. , Lancet Neurol 2011; 10: 909–21

Jakie efekty daje leczenie trombolityczne?



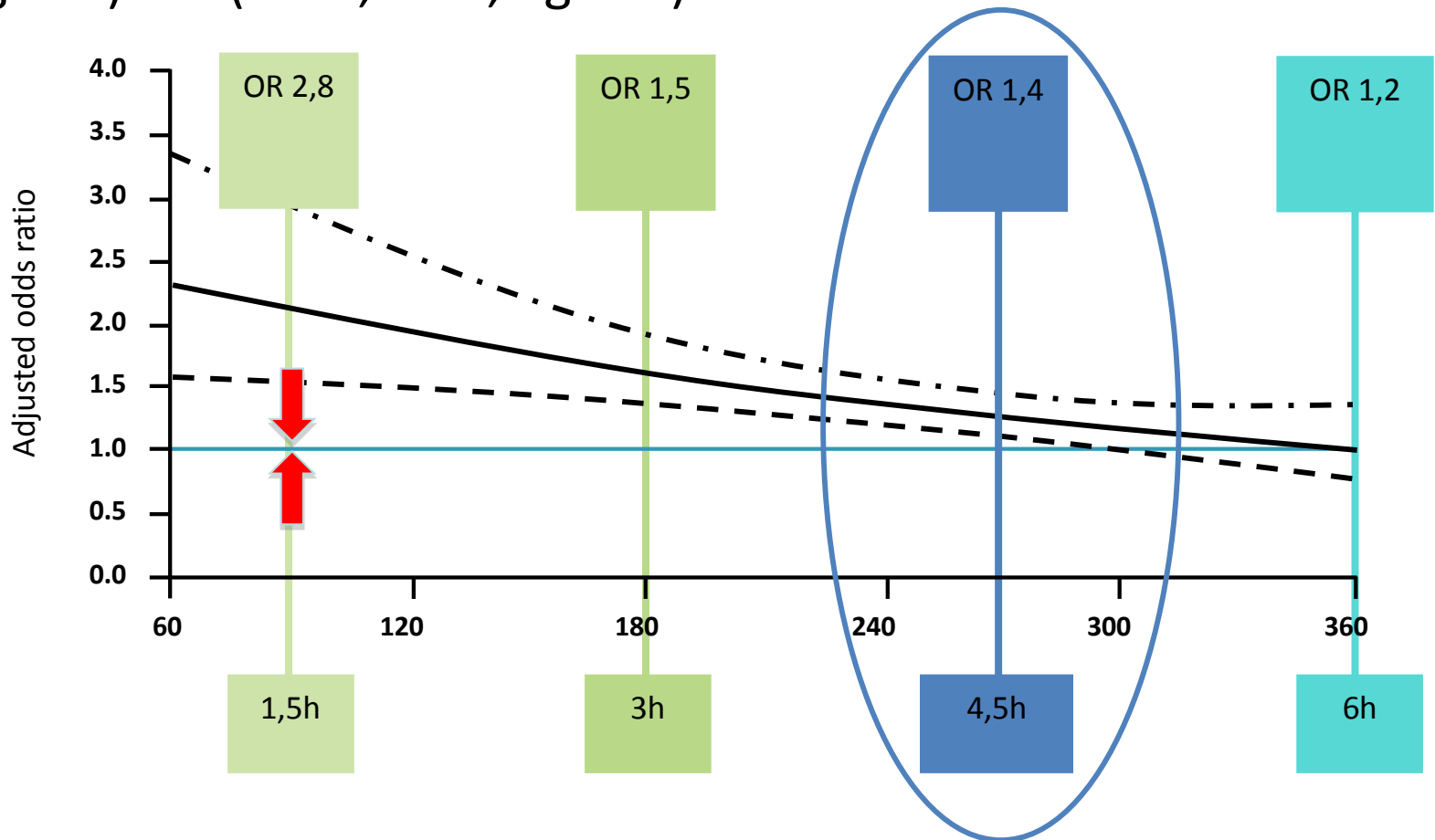
15%-18%
niesprawność
lub

7%
śmiertelność

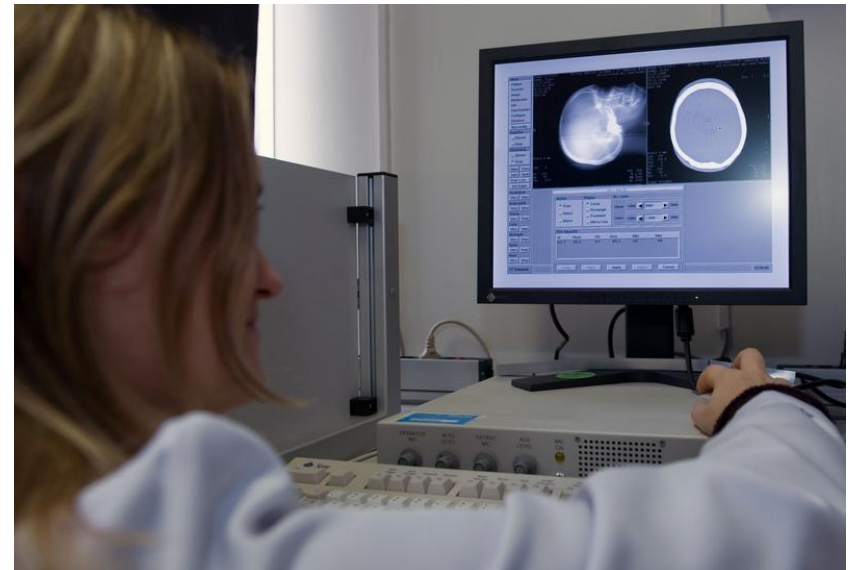


... ale, wcześniejsze podanie leku daje większą szansę na korzystny efekt leczenia

- Im wcześniej wykonamy trombolizę, tym iloraz szans na uzyskanie korzystnego efektu leczenia jest wyższy (OR 2,8 = 1,5 godz.) vs. (OR 1,4 = 4,5 godz.)



Mobilny Stroke Unit z KT



Trombektomia mechaniczna (po nieskutecznym leczeniu rtPA)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke

T.G. Jovin, A. Chamorro, E. Cobo, M.A. de Miquel, C.A. Molina, A. Rovira, L. San Román, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribó, M. Millán, X. Urra, P. Cardona, E. López-Cancio, A. Tomasello, C. Castaño, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernández-Pérez, M. Goyal, A.M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofré, and A. Dávalos, for the REVASCAT Trial Investigators*

Score on Modified Rankin Scale

0 1 2 3 4 5 6

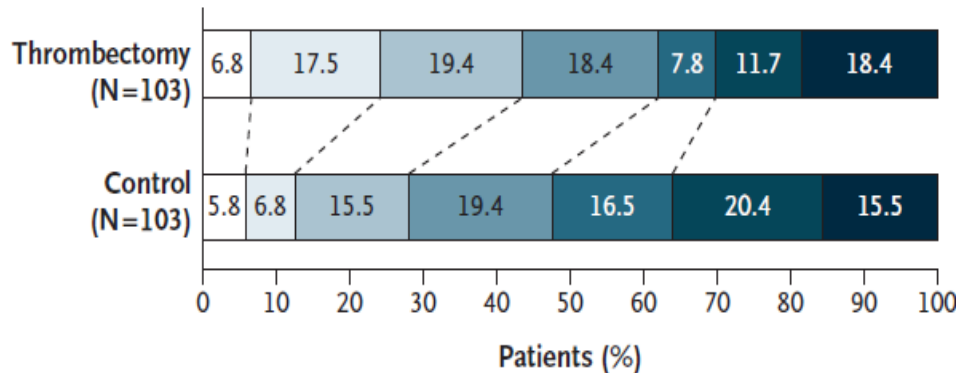


Figure 1. Distribution of Functional Scores at 90 Days (Intention-to-Treat Population).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke

Jeffrey L. Saver, M.D., Mayank Goyal, M.D., Alain Bonafe, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Elad I. Levy, M.D., Vitor M. Pereira, M.D., Gregory W. Albers, M.D., Christophe Cognard, M.D., David J. Cohen, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Olav Jansen, M.D., Ph.D., Tudor G. Jovin, M.D., Heinrich P. Mattle, M.D., Raul G. Nogueira, M.D., Adnan H. Siddiqui, M.D., Ph.D., Dileep R. Yavagal, M.D., Blaise W. Baxter, M.D., Thomas G. Devlin, M.D., Ph.D., Demetrius K. Lopes, M.D., Vivek K. Reddy, M.D., Richard du Mesnil de Rochemont, M.D., Oliver C. Singer, M.D., and Reza Jahan, M.D., for the SWIFT PRIME Investigators*

Score on Modified Rankin Scale

No symptoms ← → Death
0 1 2 3 4 5 or 6

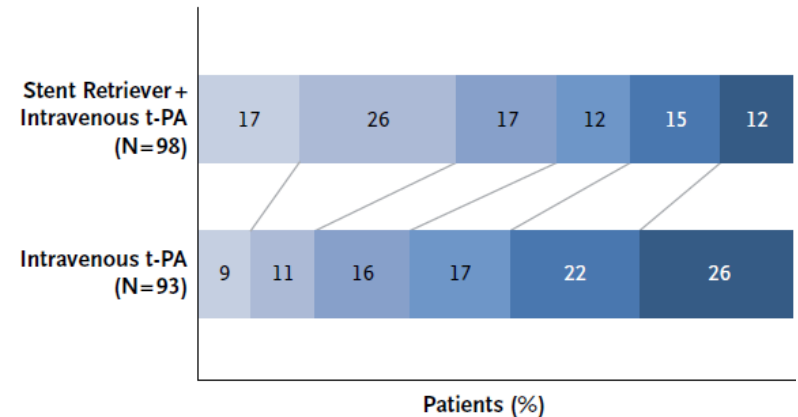
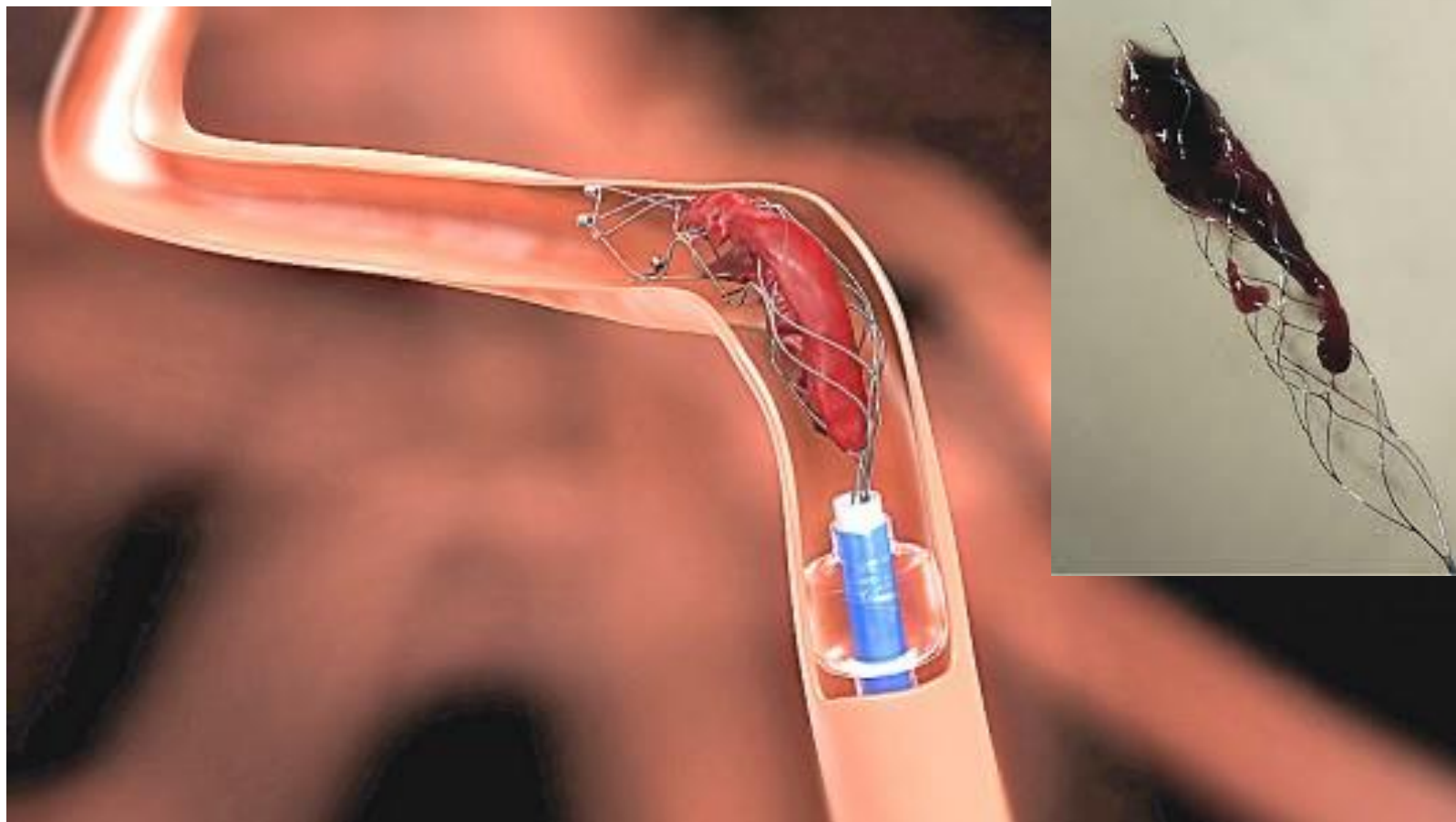


Figure 1. Functional Outcomes at 90 Days, According to the Score on the Modified Rankin Scale.

TROMBEKTOMIA MECHANICZNA
Skrzeplina usunięta przez: Solitaire Revascularization Device
(Covidien)

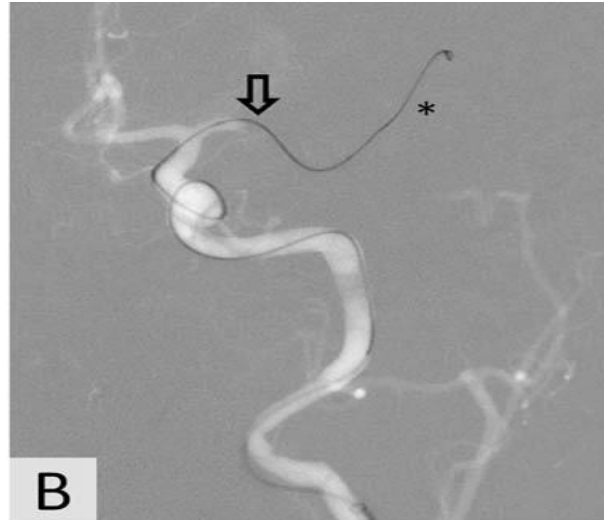
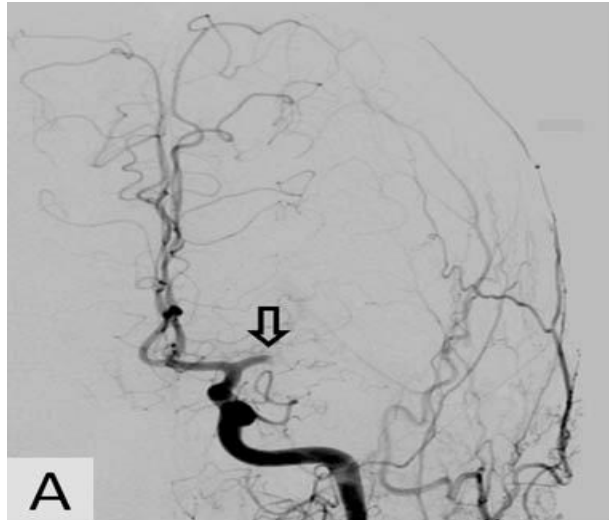


Trombektomia mechaniczna

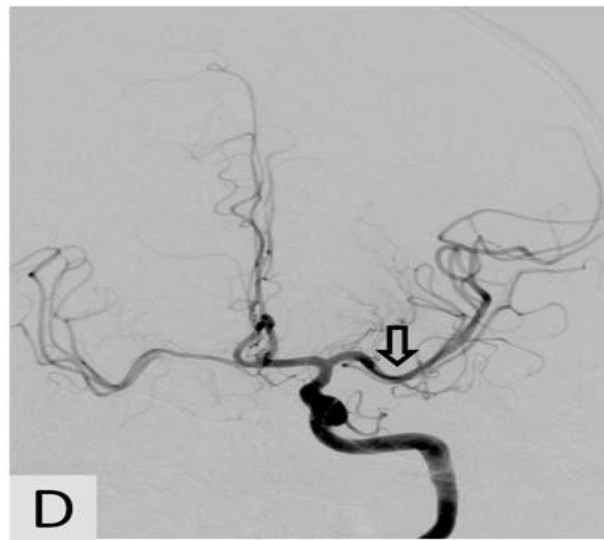
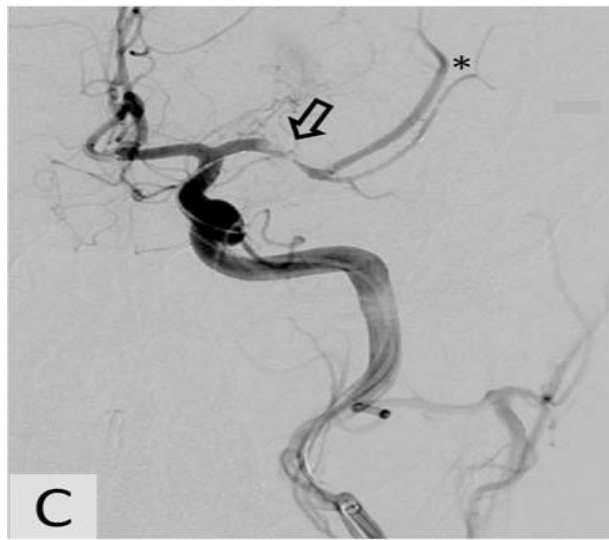
Skuteczna reperfuzja 83% vs. 40%

Niezależne funkcjonowanie po 90 dniach 60% vs. 35%

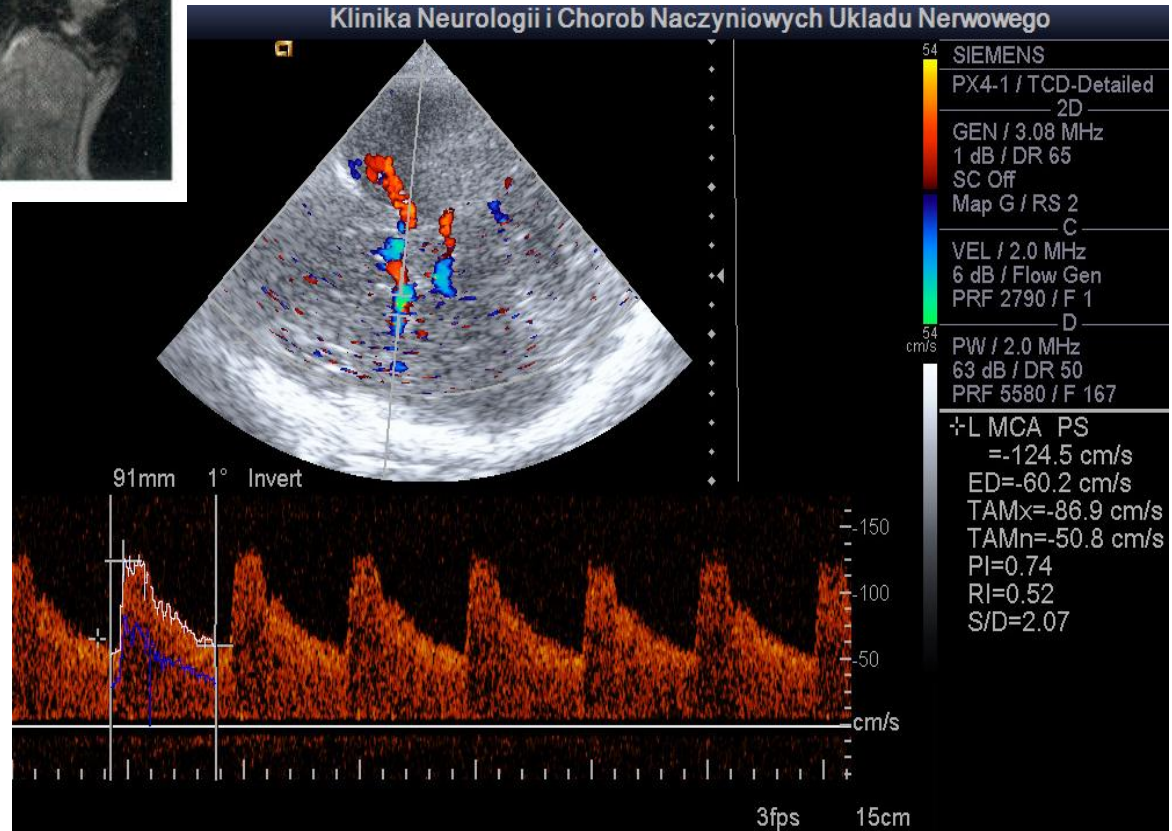
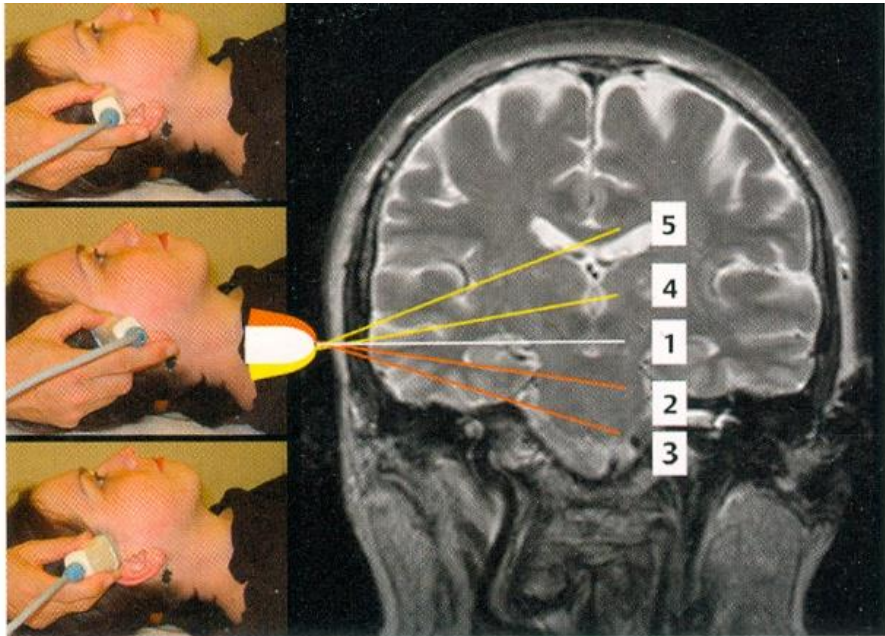
Śmiertelność po 90 dniach 12 % vs. 9%



Saver J.L. et al.
N Engl J Med.
2015;372(24):2285-95.



TCCD - Przepływ w MCA



ORIGINAL ARTICLE

Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke

N Engl J Med 2004;351:2170-8.

Andrei V. Alexandrov, M.D., Carlos A. Molina, M.D., James C. Grotta, M.D.,
Zsolt Garami, M.D., Shiela R. Ford, R.N., Jose Alvarez-Sabin, M.D.,
Joan Montaner, M.D., Maher Saqqur, M.D., Andrew M. Demchuk, M.D.,
Lemuel A. Moyé, M.D., Ph.D., Michael D. Hill, M.D., and Anne W. Wojner, Ph.D.,
for the CLOTBUST Investigators*

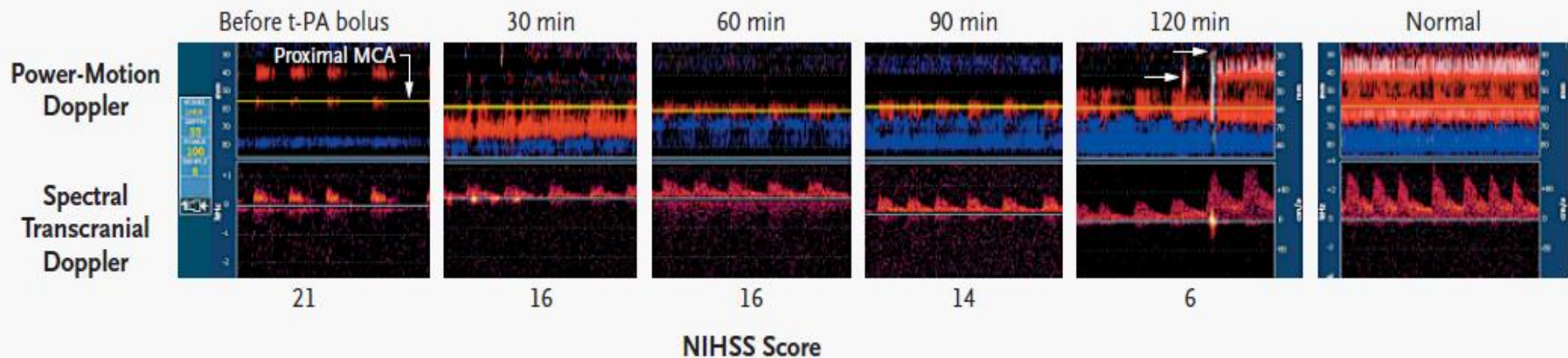


Figure 1. Complete Recanalization with the Use of Power-Motion Transcranial Doppler Ultrasonography.

mRS 0-1 = 42% vs. 29%, mRS 0-2 = 51% vs. 37%

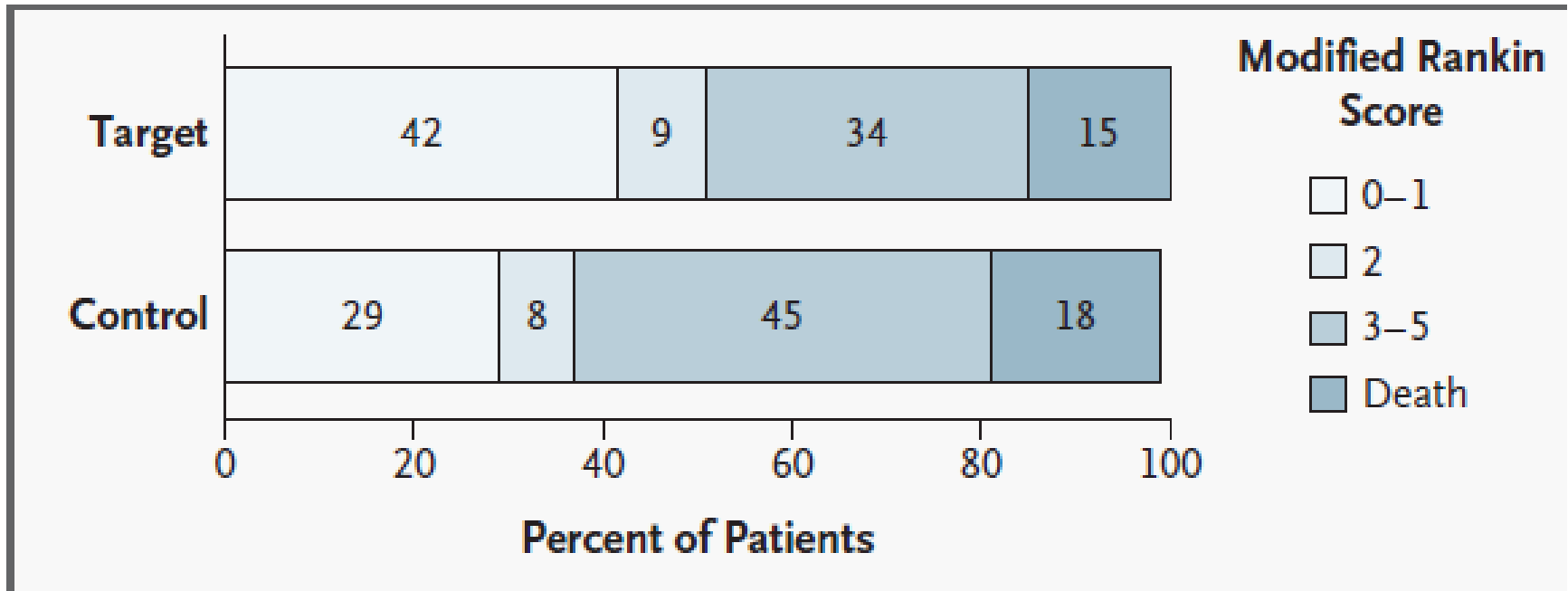
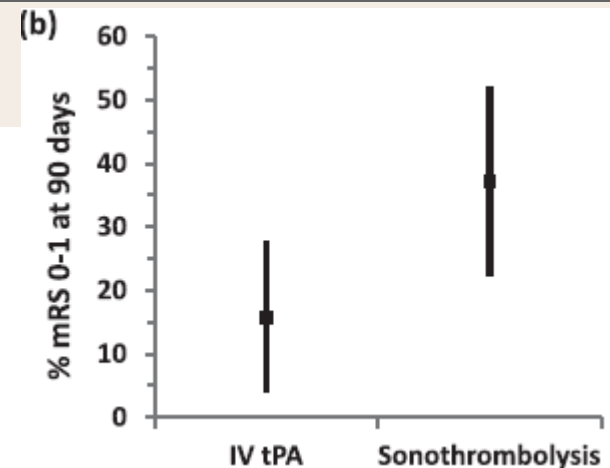
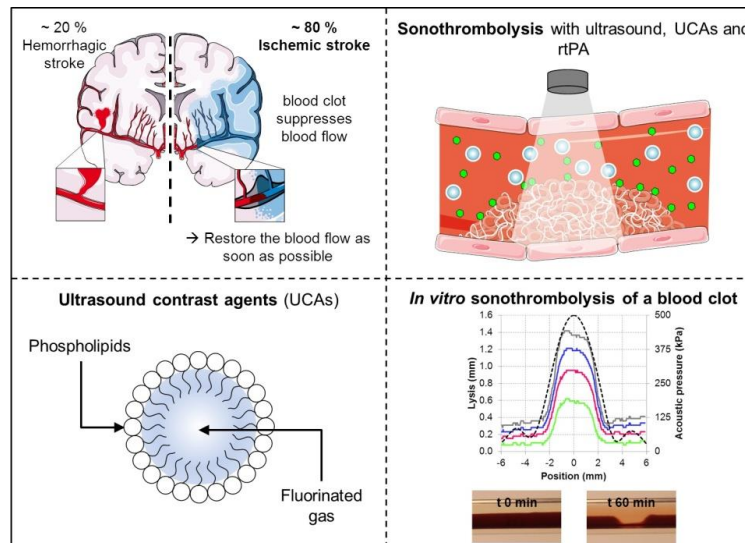
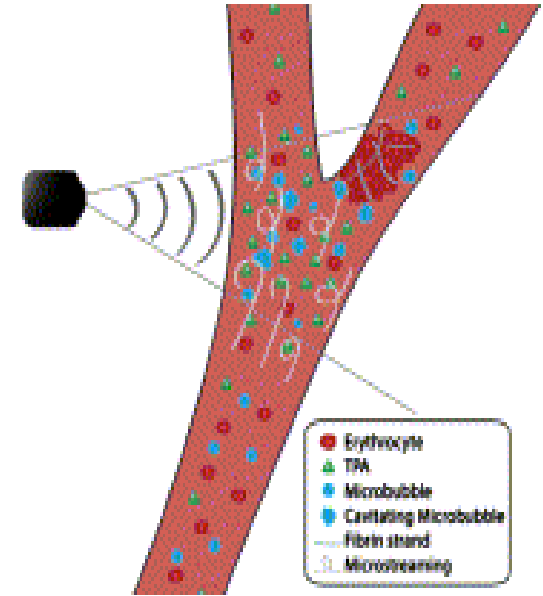


Figure 3. Outcomes at Three Months.



Sonotromboliza

1. Tylko ultradźwięki (US)
2. rtPA i.v. plus ultradźwięki
3. Ultradźwięki i mikropęcherzyki (MB)
4. Ultradźwięki, mikropęcherzyki i rtPA i.v.



Mikropęcherzyki

otoczka: fosfolipidy, albuminy, fosfatydyloseryna

gaz: perfluoropropan, perfluorobutan, dodecafluoropentan

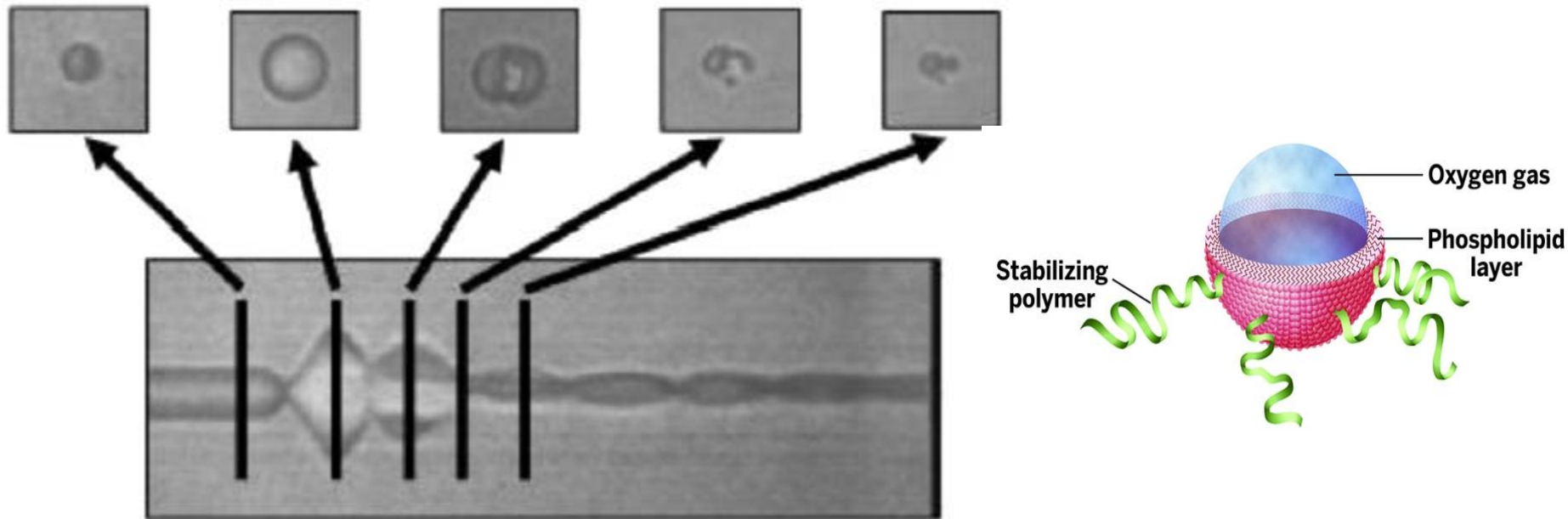
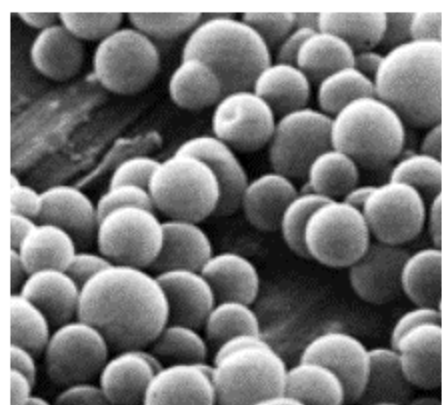
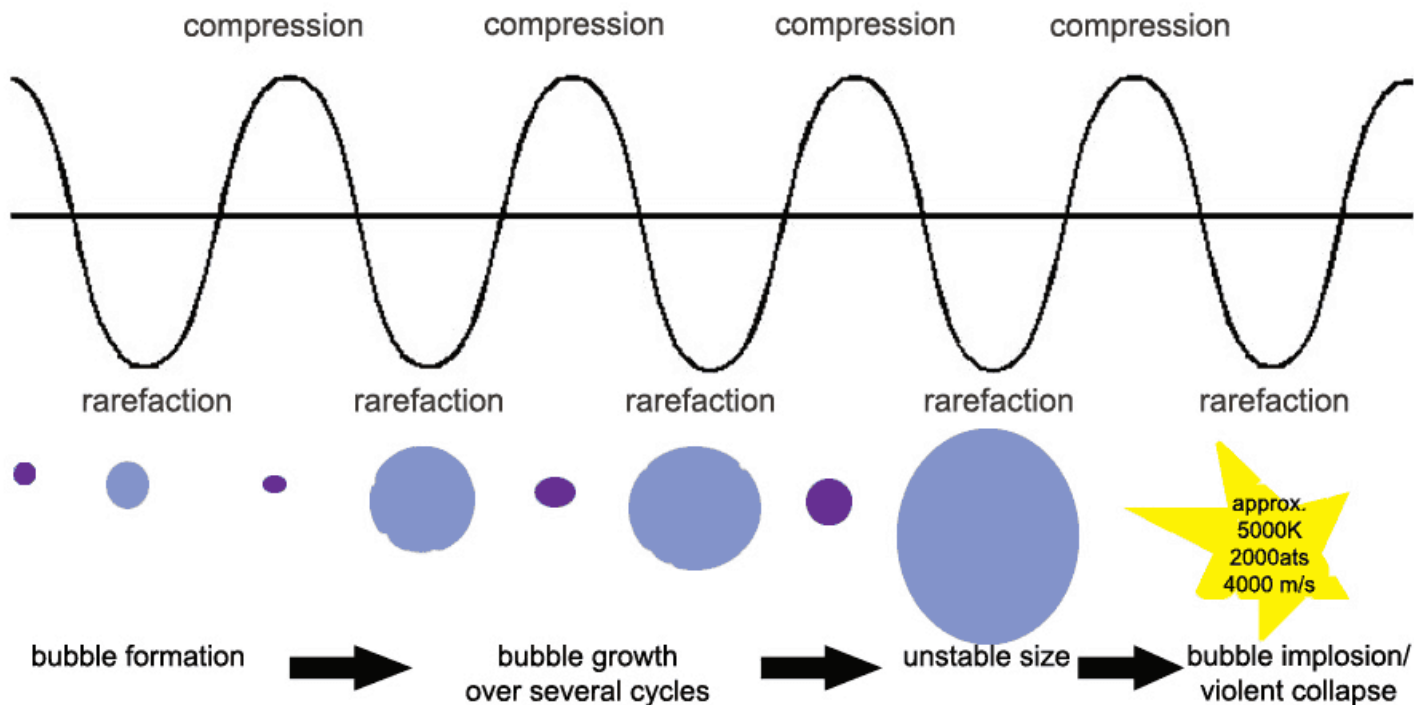


Fig. 2. Cavitation of acoustically active liposphere. Streak image from ultra-high speed videomicroscopy with individual frame images shows resting droplet and effects from a single pulse of ultrasound energy above the inertial cavitation threshold. The particle expands, fragments, the fragments then expand again and collapse. Images courtesy of Kathy Ferrara, UC Davis and Paul Dayton, University of North Carolina.

Kawitacja mikropełcherzyków



Ultrasonic Cavitation



MIKROPEŁCHERZYKI

- 1) zamknięcie naczynia-skrzeplina [fibryna, płytki, krw. czerwone];
- 2) akumulacja mikropełcherzyków w skrzeplinie;
- 3) zadziaływanie ultradźwięków;
- 4) rozpuszczenie skrzepliny

114

E. Unger et al. / Advanced Drug Delivery Reviews 72 (2014) 110–126

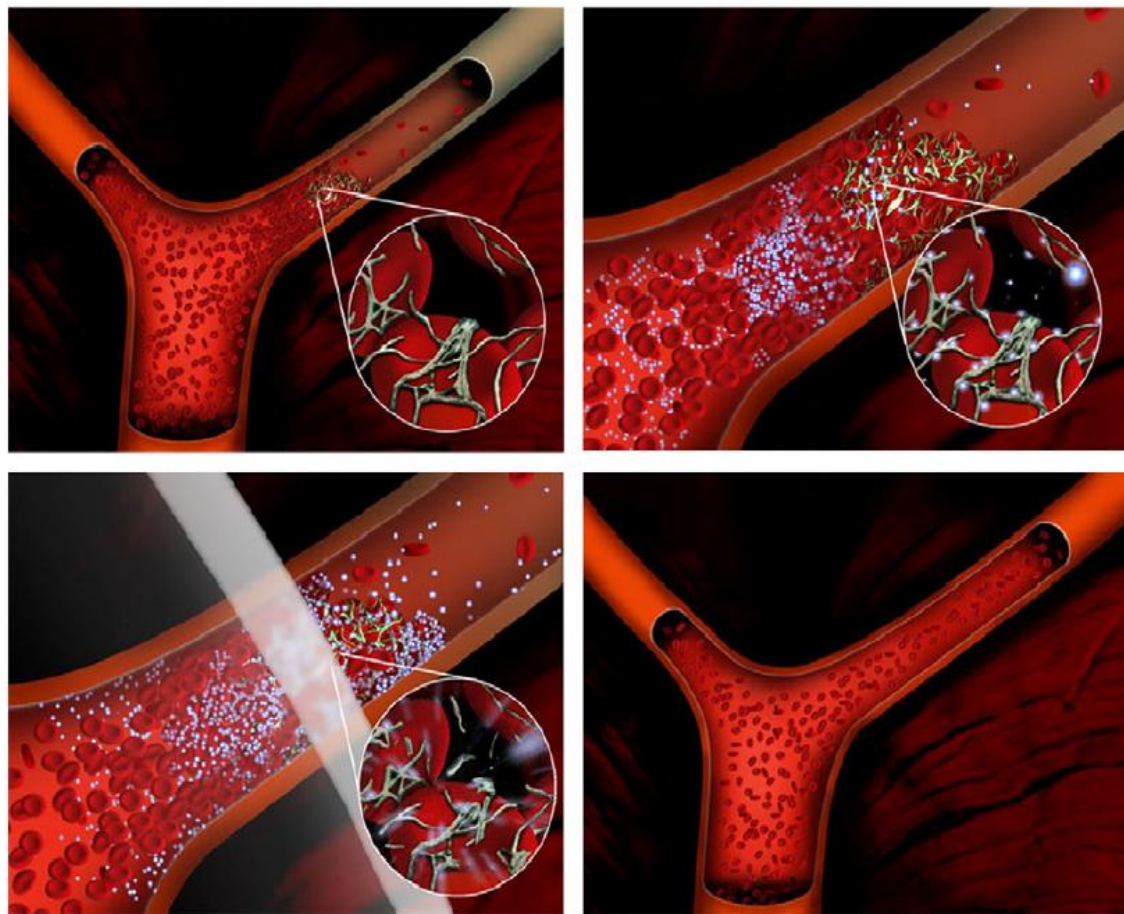


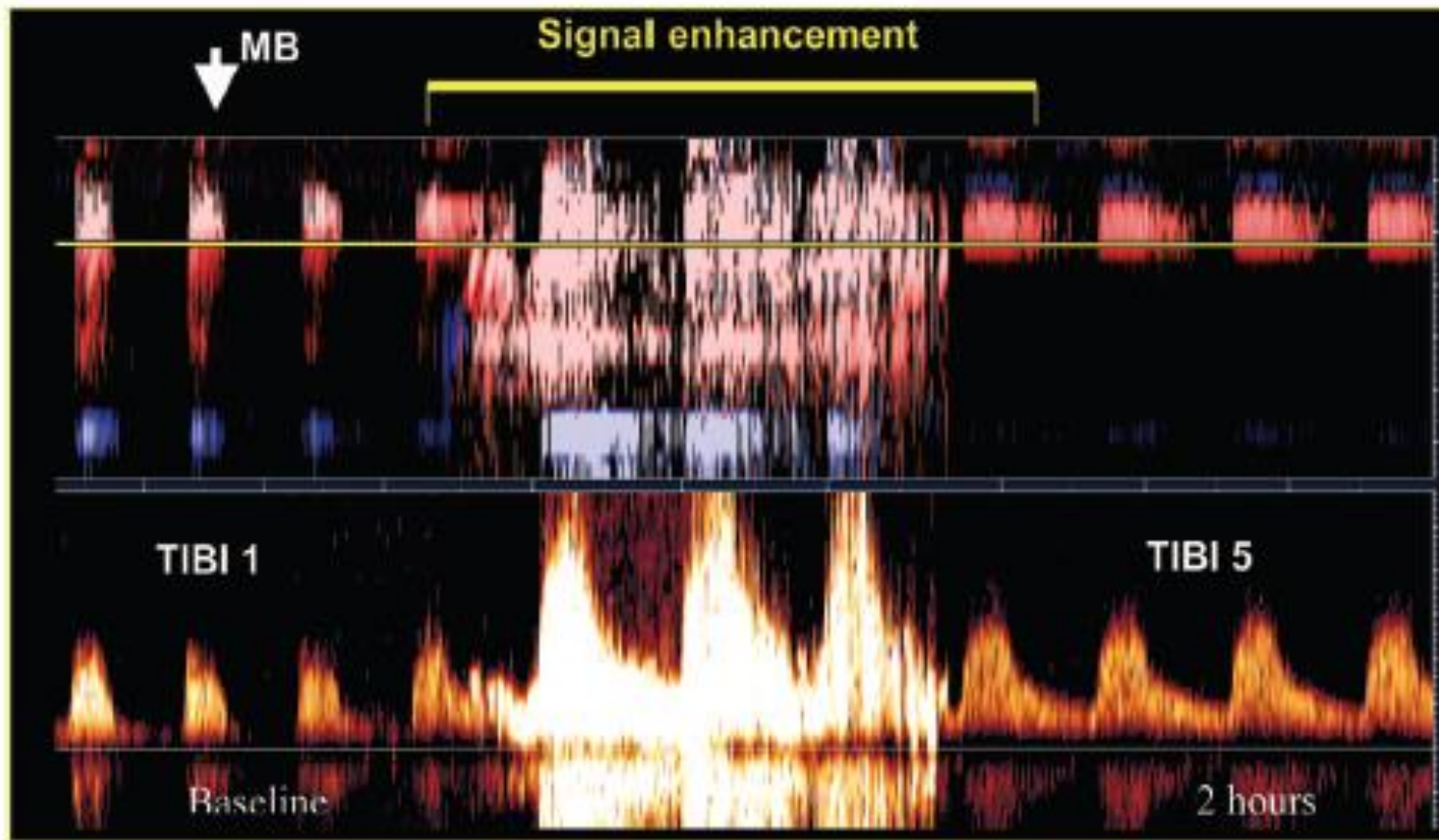
Fig. 5. Microbubble-enhanced sonothrombolysis of occlusive clot. The upper left image depicts a vascular occlusion caused by a clot that comprises fibrin, platelets and red blood cells. Microbubbles are administered (e.g. by IV injection) and accumulate in the clot. Ultrasound is applied (lower left image) and cavitates the microbubbles dissolving the blood clot and restoring flow (lower right).

Reference [55], with permission of Wiley and Sons.

Molina C.A. et al. Ann. Neurol. 2009; 66 : 28–38.

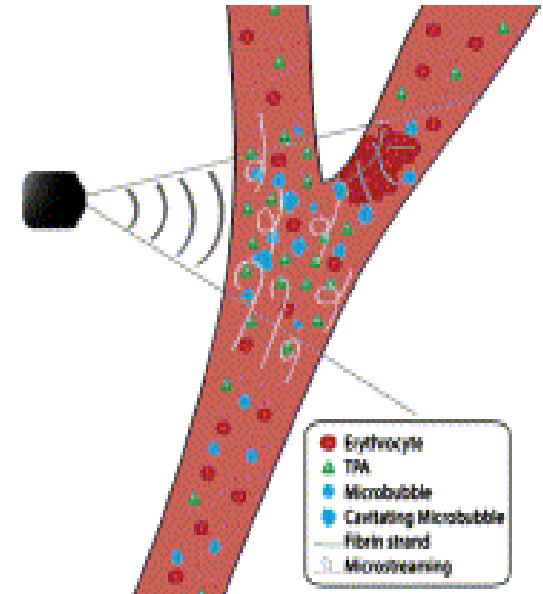
Mikropęcherzyki (bubbles) [Levovist]

Molina C.A. et al. Stroke 2006; 37:425-29

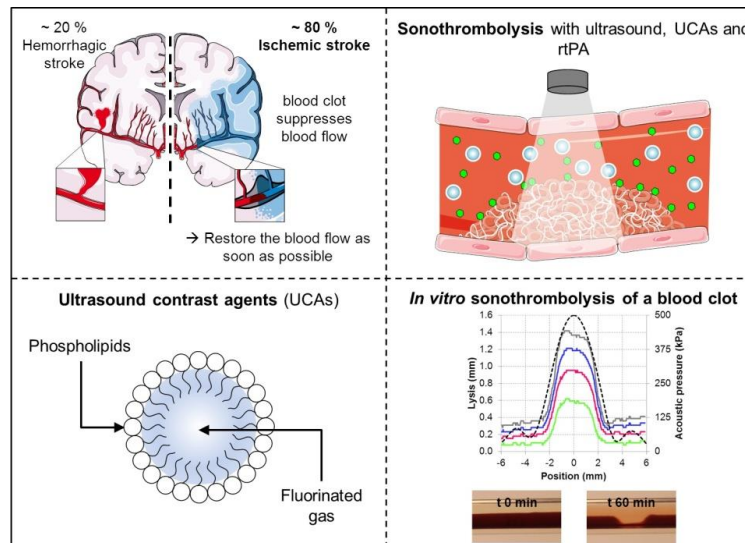


Sonotromboliza

1. Tylko ultradźwięki (US)
2. rtPA i.v. plus ultradźwięki
3. Ultradźwięki i mikropęcherzyki (MB)
4. Ultradźwięki, mikropęcherzyki



i rtPA i.v.



Stopień rekanalizacji w zależności od metody
rtPA (24%) vs. rtPA+US (41%) vs. rtPA + US + MB (54%)
MB – Levovist 3 bolusy 2, 20 i 40 minuta (400mg/ml, 2,5g =
ok.6ml) [Molina C.A. et al. Stroke 2006; 37:425-29]

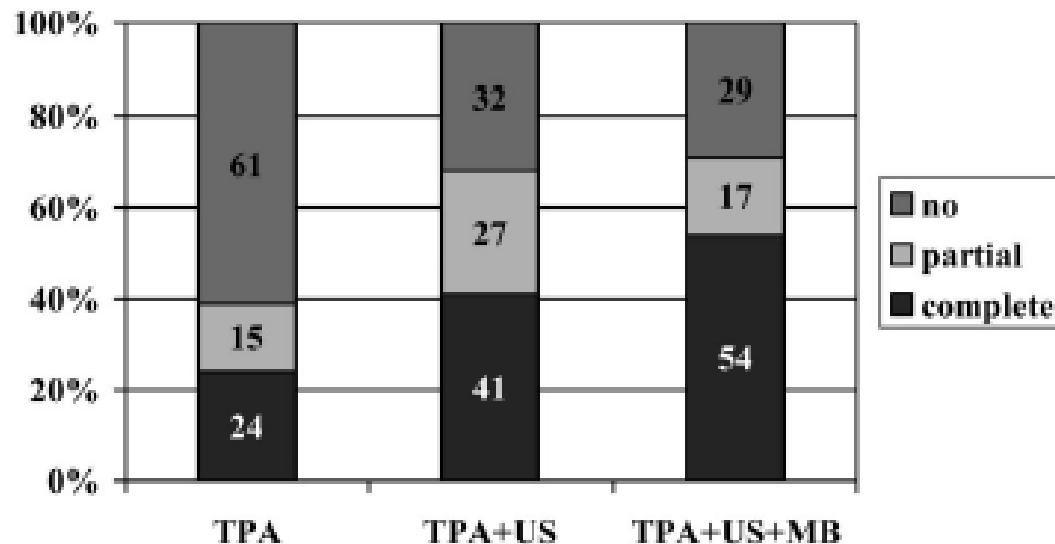
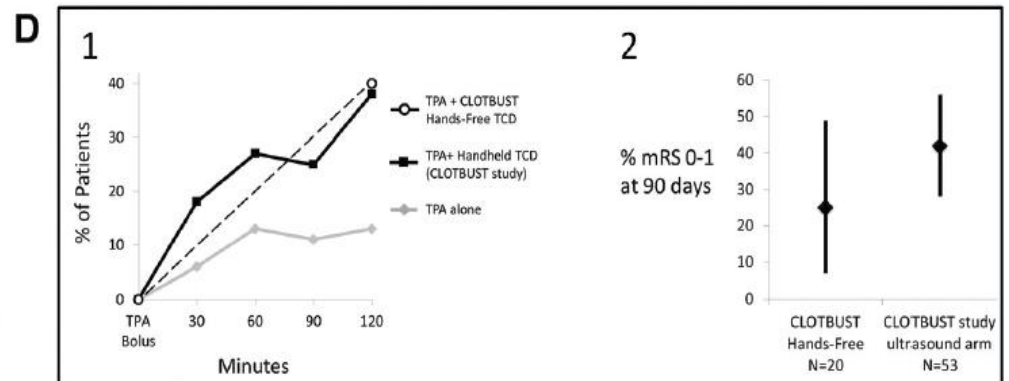
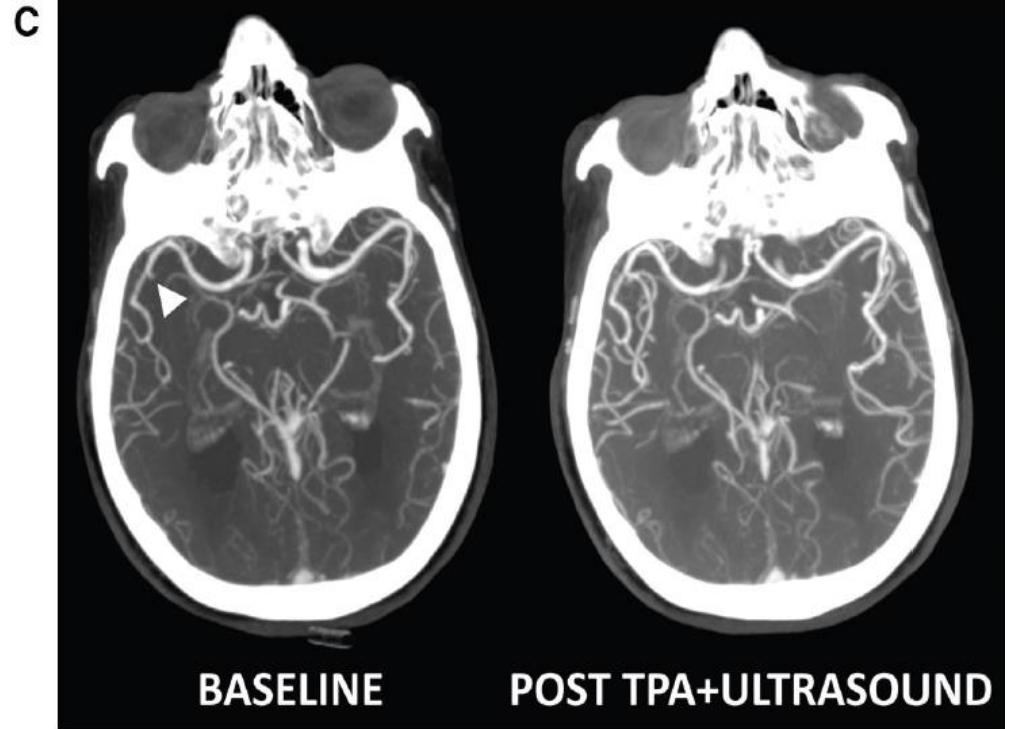
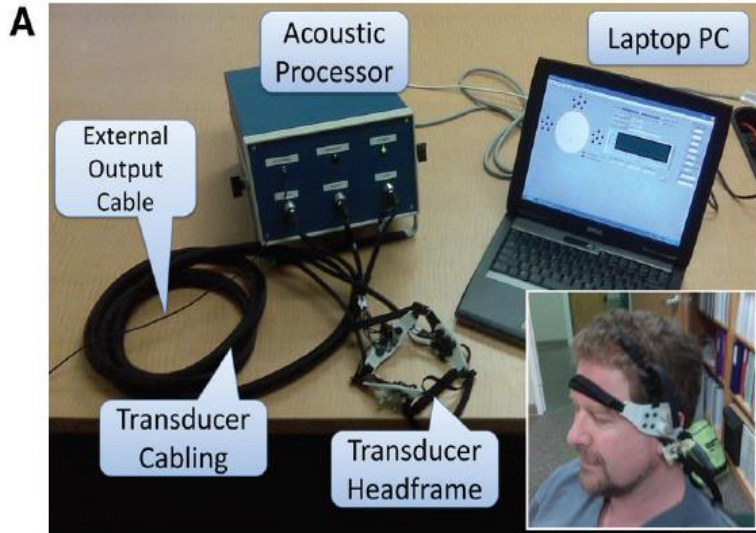


Figure 2. Degree of arterial recanalization at 2 hours of tPA bolus. Although the overall rate of recanalization at 2 hours was similar ($P=0.65$) between patients who received tPA/US/MB (71%) and those treated with tPA/US (68%), the rate of complete recanalization was significantly ($P=0.038$) higher in the tPA/US/MB group (54.5%) than in the tPA/US (40.8%) and tPA (23.9%) groups.

Sonotromboliza „automatyczna” („hands-free”)

(*Stroke*. 2013;44:3376-3381.)



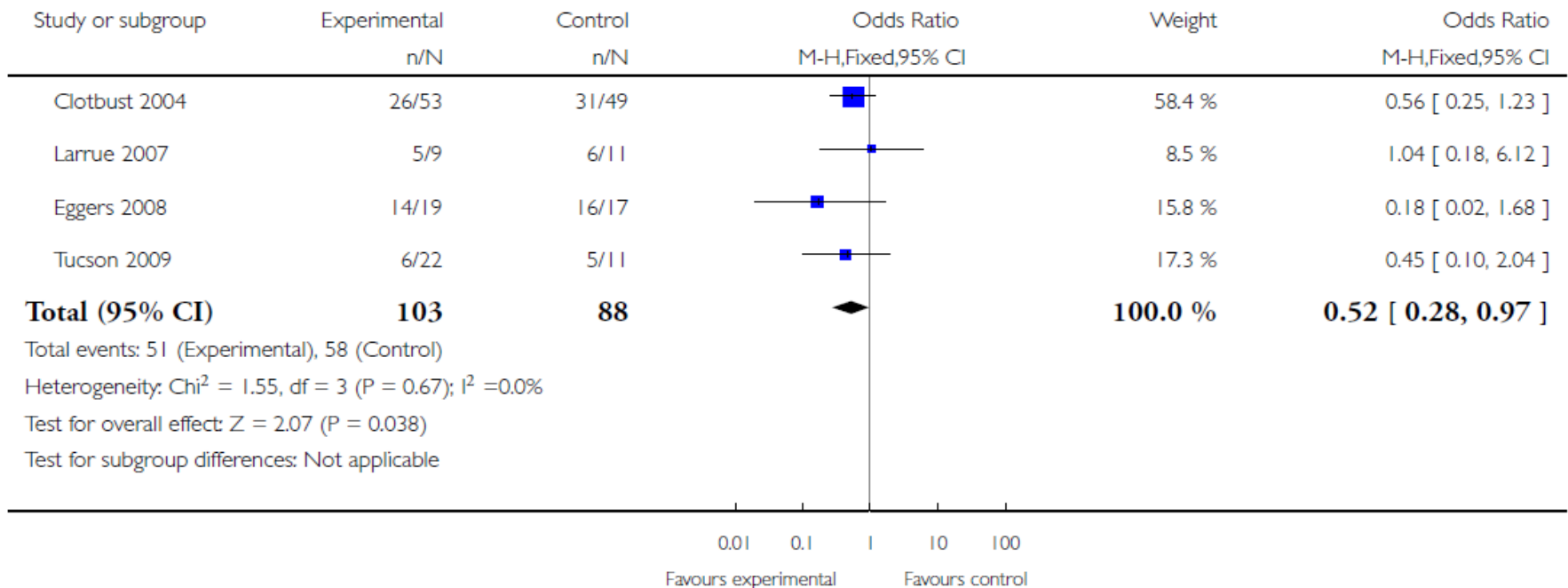
Zgon lub niepełnosprawność po 3 miesiącach (Badania z MB: Larrue 1,04 i Tuscon 0,45; badania bez MB Clotbust 0,56 i Eggers 0,18)

Analysis 2.1. Comparison 2 Sonothrombolysis versus control, patients treated with tPA, Outcome 1 Death plus disability at 3 months.

Review: Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke

Comparison: 2 Sonothrombolysis versus control, patients treated with tPA

Outcome: 1 Death plus disability at 3 months



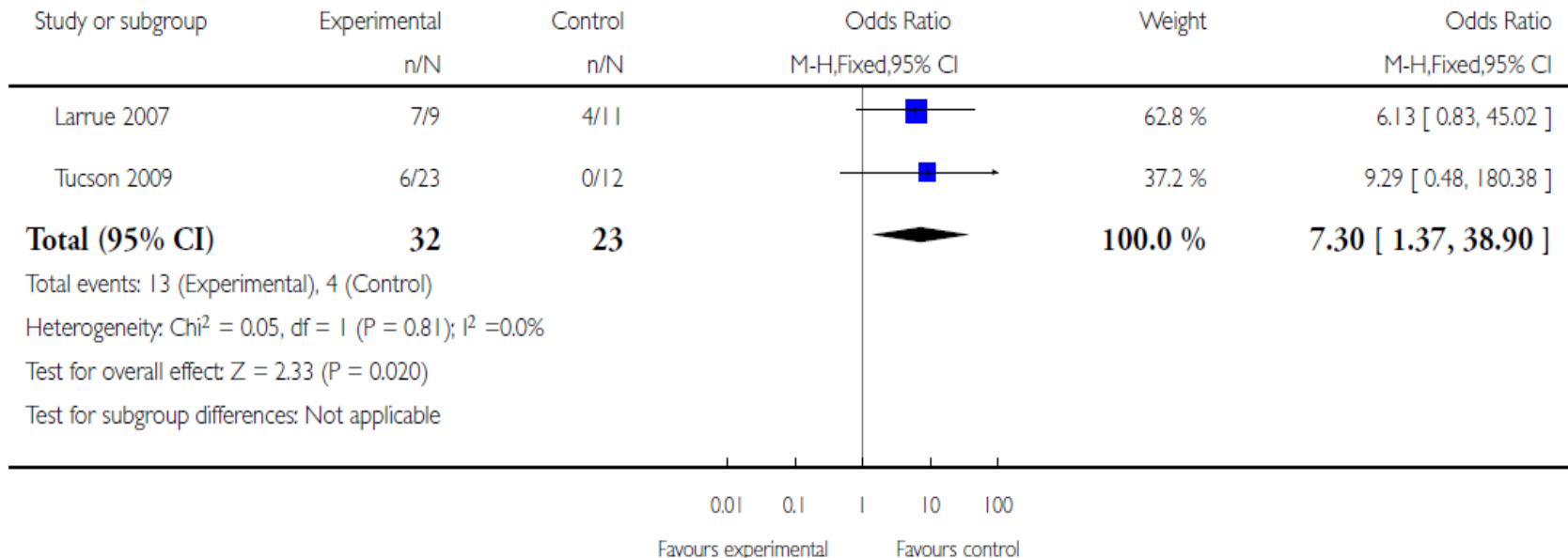
Krwotok objawowy i bez objawowy (sonotromboliza plus rtPA plus bubbles vs rtPA)

Analysis 4.3. Comparison 4 Sonothrombolysis plus bubbles versus control, all patients treated with rtPA, Outcome 3 Symptomatic and asymptomatic cerebral haemorrhages.

Review: Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke

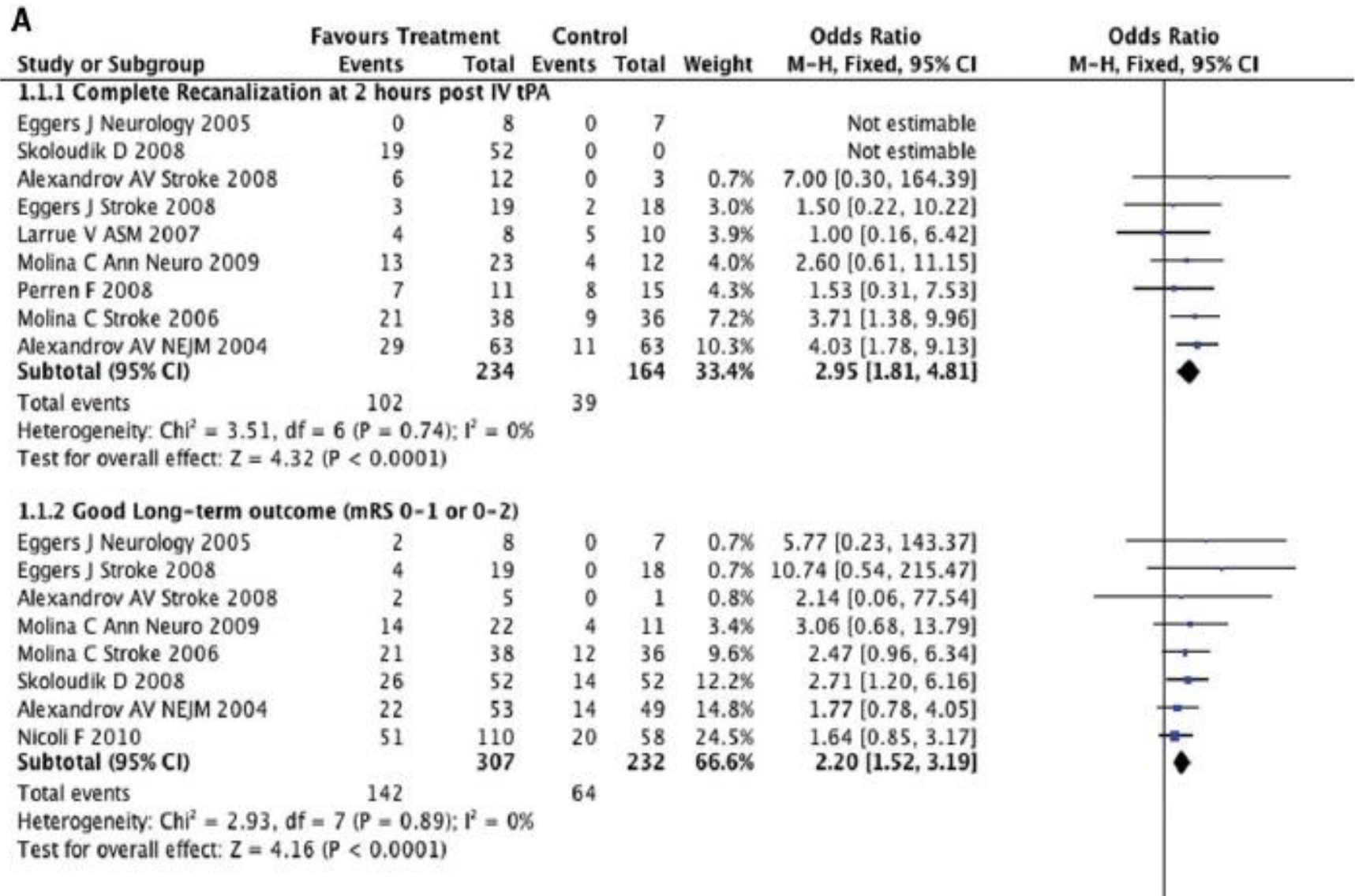
Comparison: 4 Sonothrombolysis plus bubbles versus control, all patients treated with rtPA

Outcome: 3 Symptomatic and asymptomatic cerebral haemorrhages



Sonotromboliza vs rtPA (rekanalizacija i mRS 0-2)

Saqqur M i wsp. J Neuroimaging 2014;24:209-220



Leczenie SM

✓ **Leki I-linii**

(interferony Beta 1a i 1b
oraz Octan glatirameru (Copaxone))

✓ **Leki II-linii**

✓ (Natalizumab i Fingolimod)

✓ Inne leki (Mitoxantron)

✓ **Nowe leki** (Daclizumab, Fumaran Dimetylu,
Alemtuzumab, Teryflunomid)

Cel leczenia

❑ Spowolnienie atrofii -Annual Brain Volume Loss >0,4%

(Brain Volume Loss – MRI =

MS 0,5% – 1,35%,

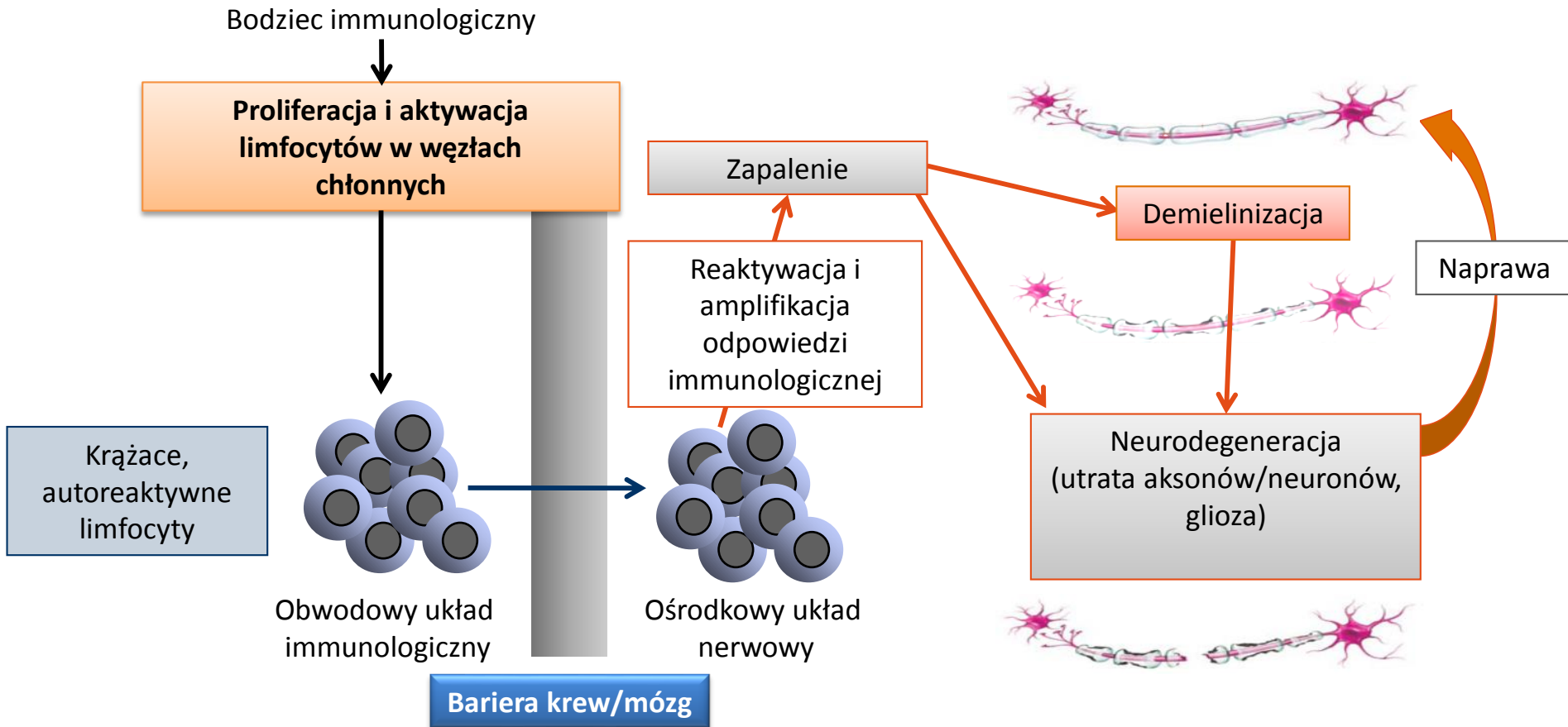
bez MS 0,1% do 0,3 %)

❑ Spowolnienie progresji choroby –No sustained disability
(EDSS)

❑ Zahamowanie rzutów -No relaps

❑ Zahamowanie zmian w MR -No MR progression

Patofizjologia stwardnienia rozsianego



- Leczenie SM powinno oddziaływać zarówno na zapalenie, jak i na zmiany zwyrodnieniowe
- W przebiegu SM dochodzi do zaburzenia równowagi między procesami niszczenia i naprawy w OUN

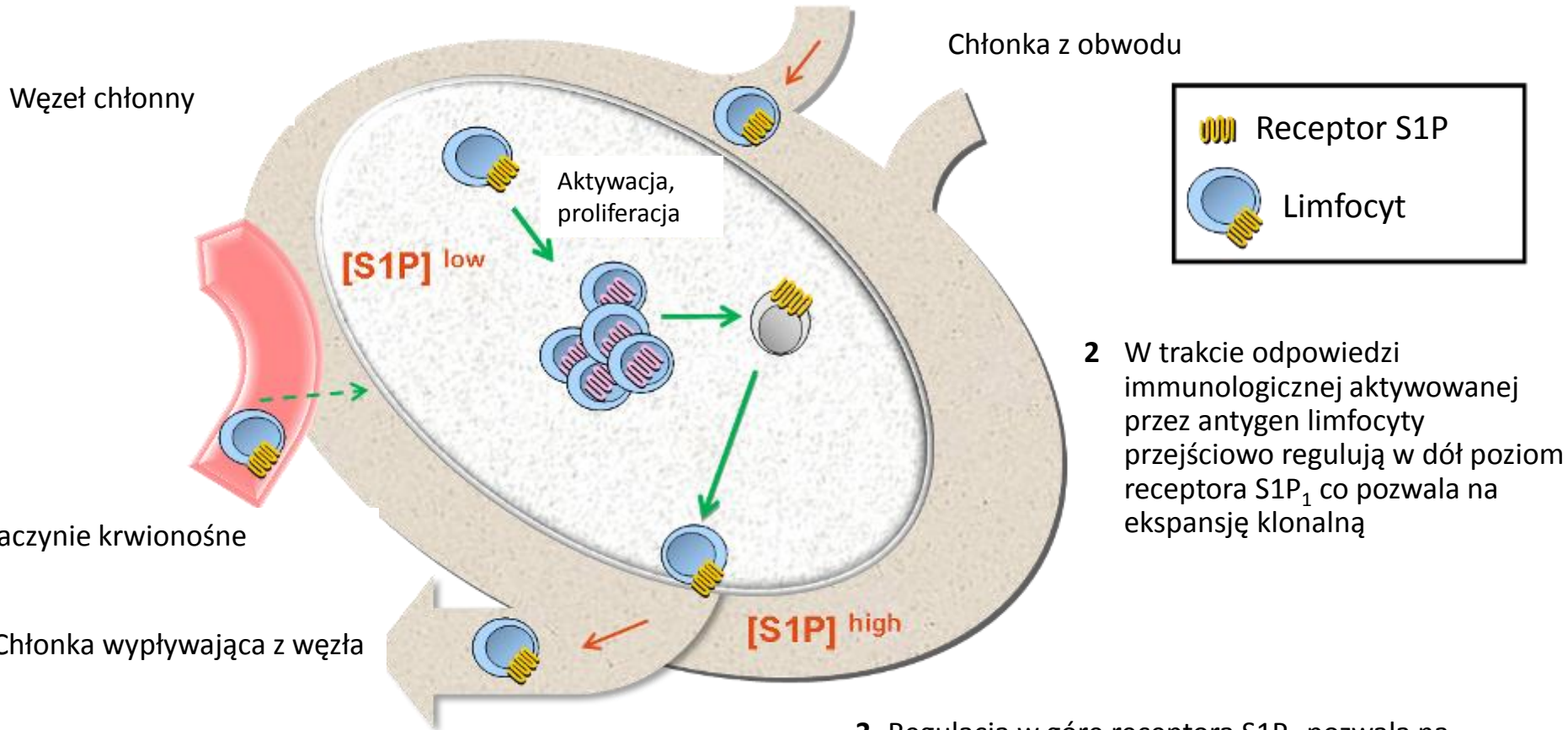
Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis

Jeffrey A. Cohen, M.D., Frederik Barkhof, M.D., Giancarlo Comi, M.D., Hans-Peter Hartung, M.D., Bhupendra O. Khatri, M.D., Xavier Montalban, M.D., Jean Pelletier, M.D., Ruggero Capra, M.D., Paolo Gallo, M.D., Guillermo Izquierdo, M.D., Klaus Tiel-Wilck, M.D., Ana de Vera, M.D., James Jin, Ph.D., Tracy Stites, Ph.D., Stacy Wu, M.D., Shreeram Aradhya, M.D., and Ludwig Kappos, M.D., for the TRANSFORMS Study Group*

CONCLUSIONS

This trial showed the superior efficacy of oral fingolimod with respect to relapse rates and MRI outcomes in patients with multiple sclerosis, as compared with intramuscular interferon beta-1a. Longer studies are needed to assess the safety and efficacy of treatment beyond 1 year. (ClinicalTrials.gov number, NCT00340834.)

Przebieżnictwo zależne od S1P reguluje proces wyjścia limfocytów z węzła chłonnego

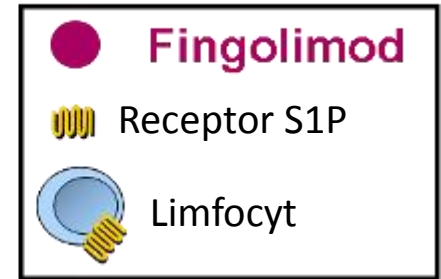
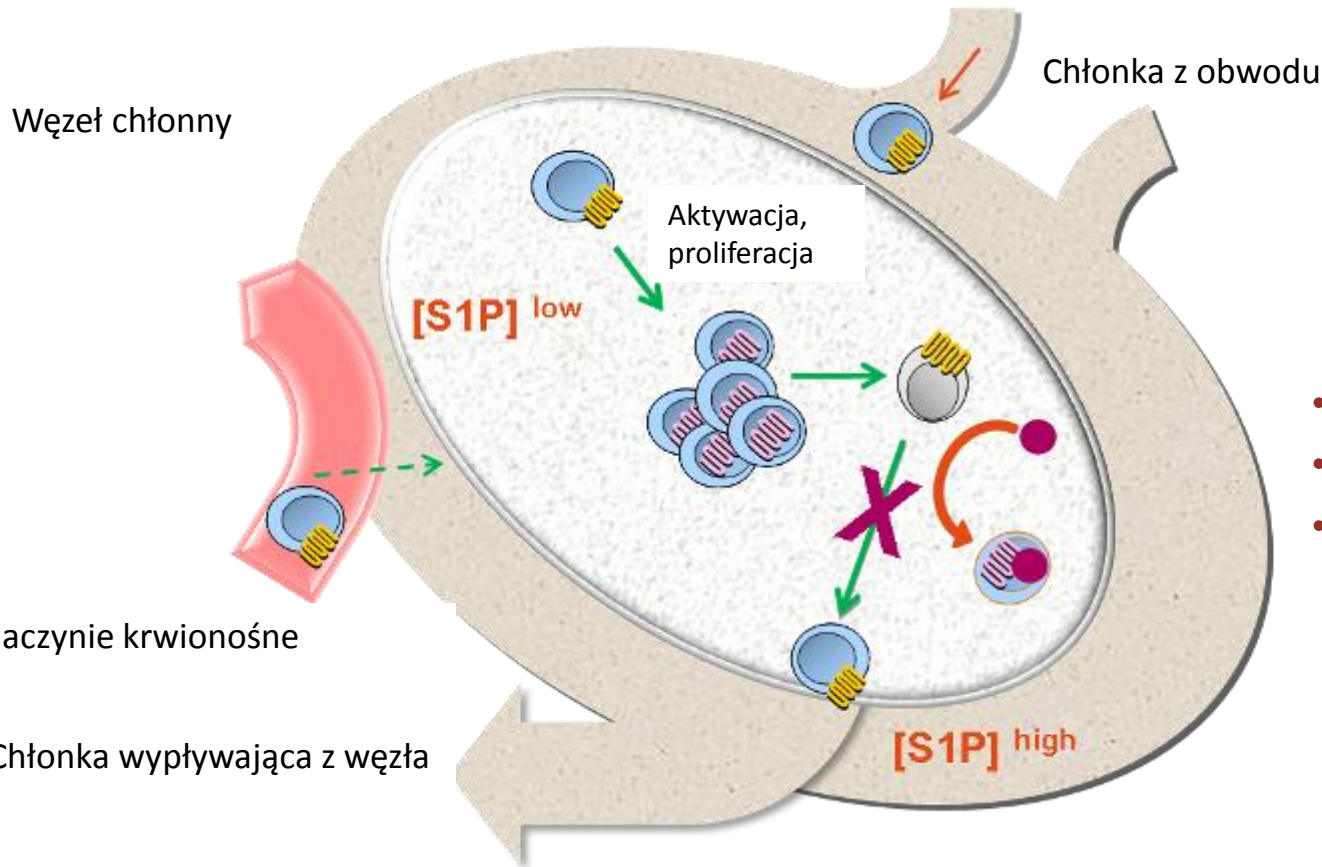


2 W trakcie odpowiedzi immunologicznej aktywowanej przez antygen limfocyty przejściowo regulują w dół poziom receptora S1P₁ co pozwala na ekspansję klonalną

3 Regulacja w górę receptora S1P₁ pozwala na wyjście aktywowanych limfocytów do układu krążenia zgodnie z gradientem S1P

1 Limfocyty krążą między krwią i utkaniem chłōnym w poszukiwaniu antygeny

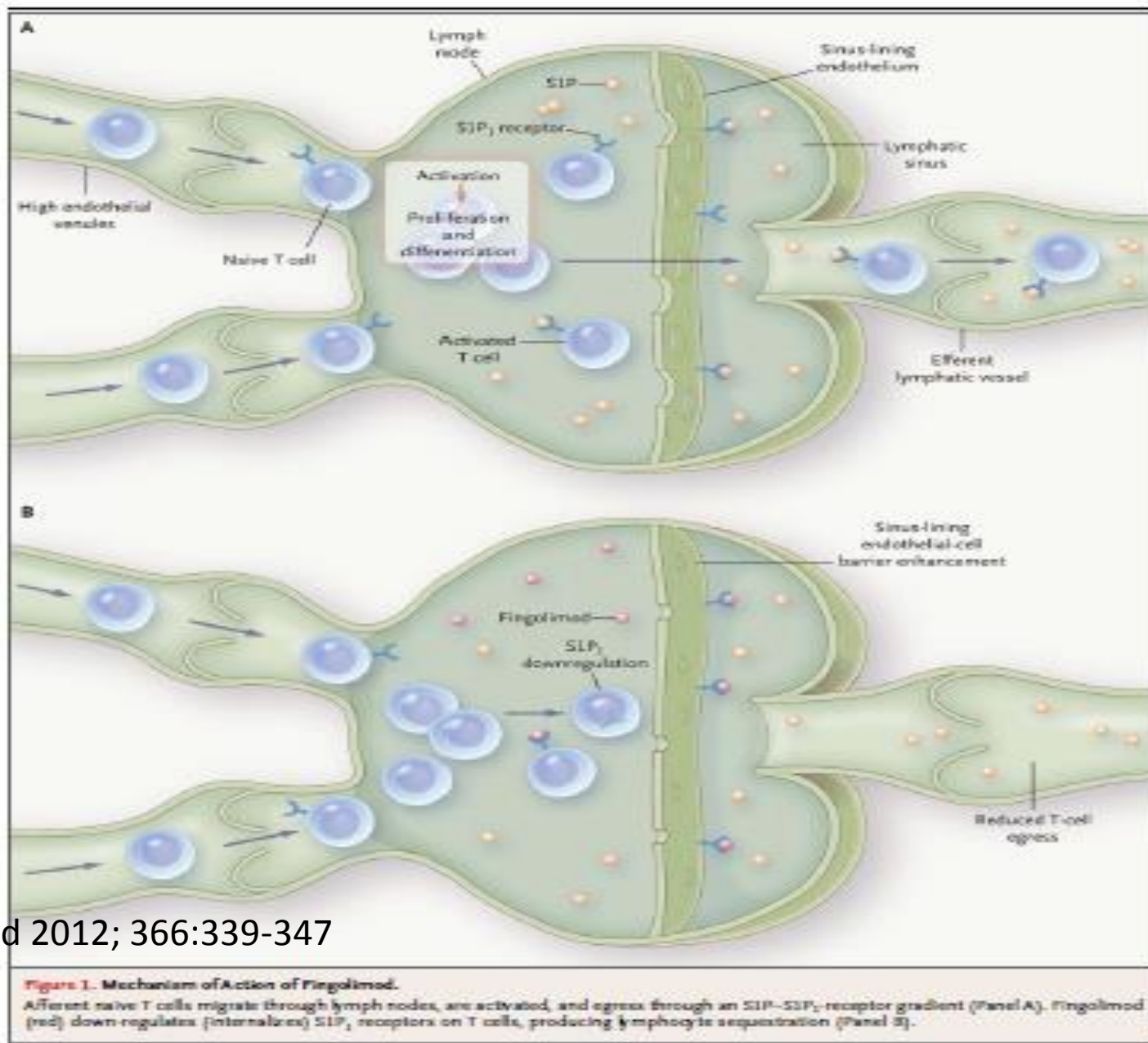
Fingolimod hamuje wyjście limfocytów z węzła chłonnego



- Fingolimod powoduje:
- Internalizację receptora S1P₁
- Zahamowanie wyjścia limfocytów z węzła chłonnego zgodnego z gradientem S1P

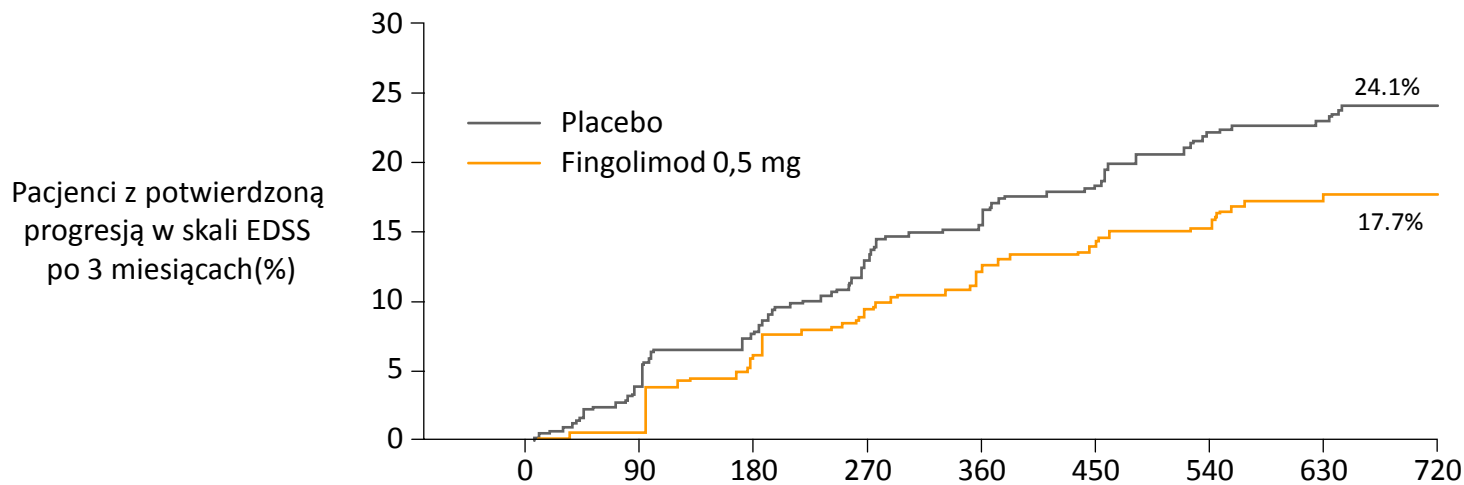
Fingolimod wywołuje odwracalne zatrzymanie krążących limfocytów w węzłach chłonnych, co zmniejsza ich liczbę na obwodzie oraz w CNS

Fingolimod- mechanizm działania

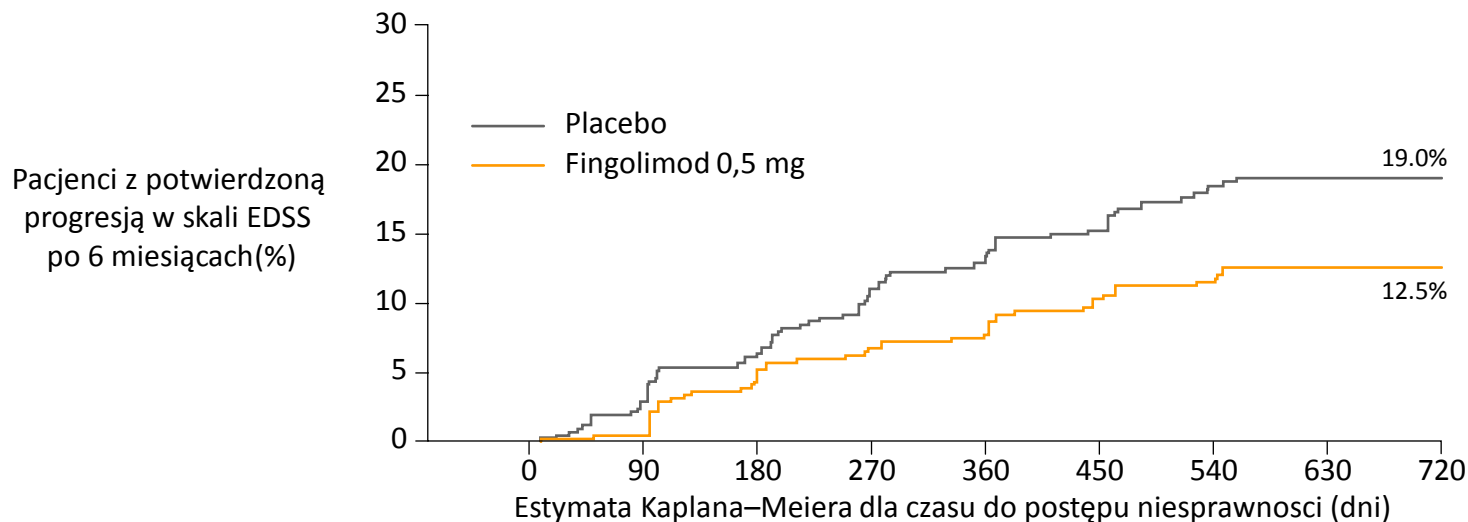


N Engl J Med 2012; 366:339-347

Fingolimod vs placebo: fingolimod zmniejsza ryzyko postępu niesprawności (FREEDOMS)



30% redukcja
ryzyka postępu
niesprawności
(HR 0,70;
 $p = 0,02$)*



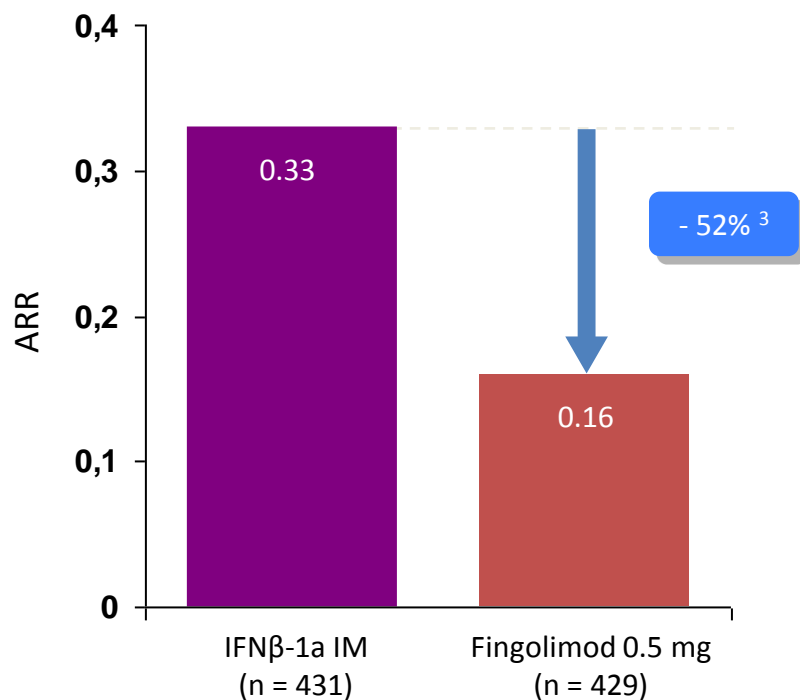
37% redukcja
ryzyka postępu
niesprawności
(HR: 0,63;
 $p = 0,012$)*

*Proporcjonalny model ryzyka Coxa w zależności od leczenia, kraju, wyjściowego EDSS i wieku

Fingolimod istotnie zmniejszył roczny wskaźnik rzutów w porównaniu do INFβ-1a IM i placebo

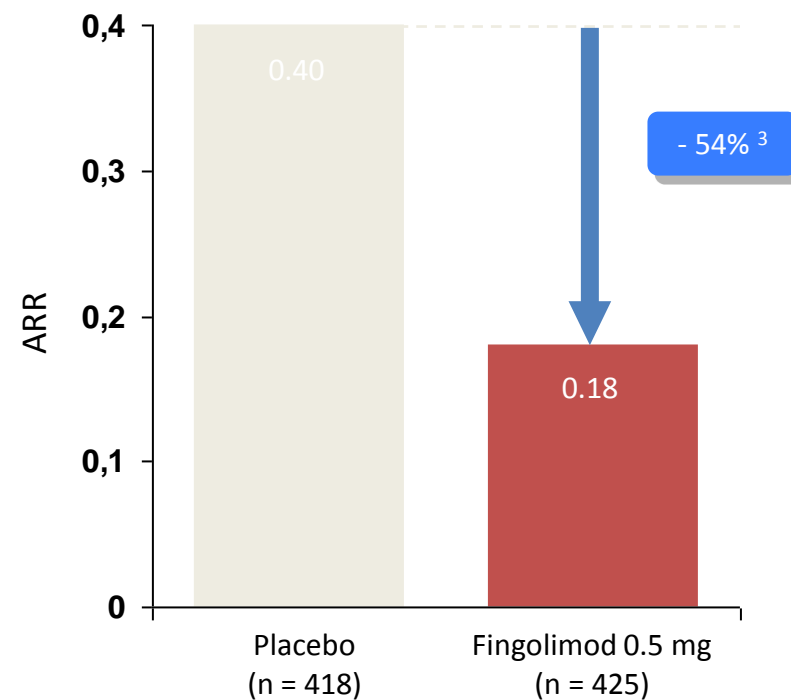
TRANSFORMS – obserwacja roczna¹

$p < 0.001$ dla fingolimodu vs INFβ-1a IM^a



FREEDOMS – obserwacja dwuletnia²

$p < 0.001$ dla fingolimodu vs. placebo^a

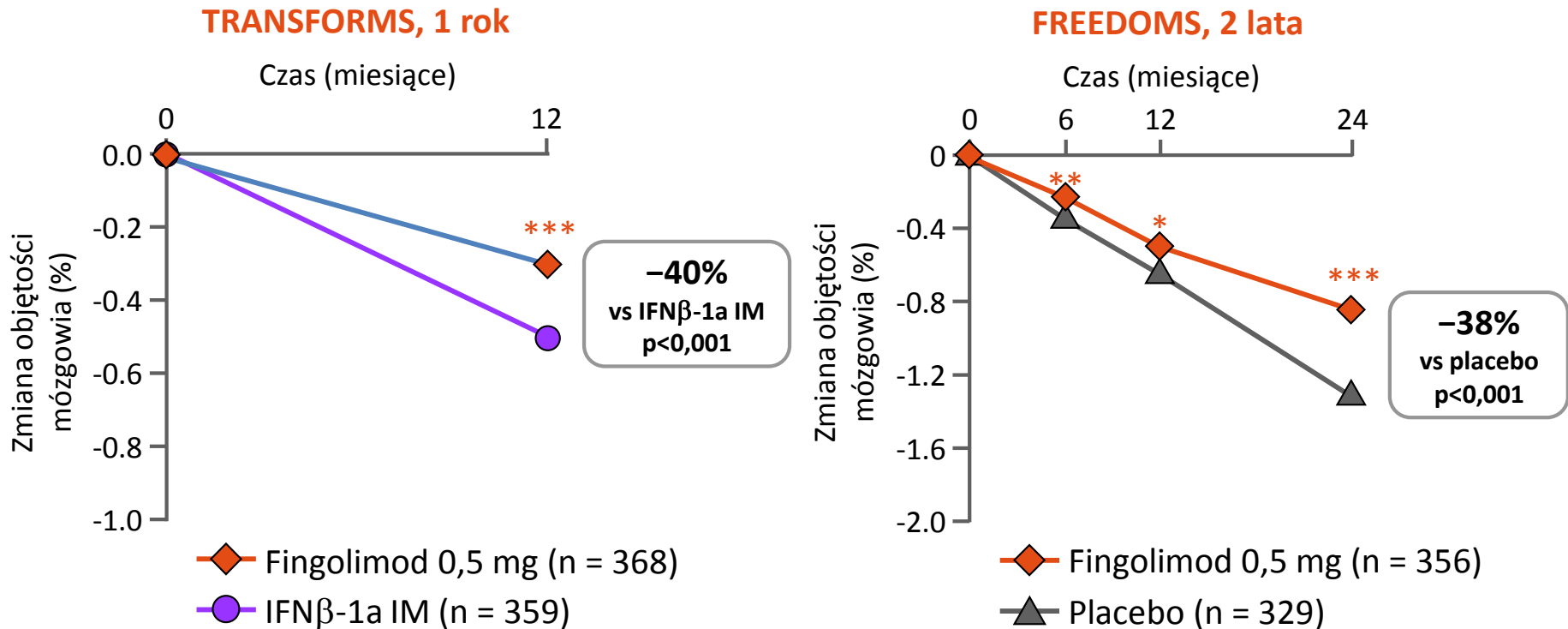


^aAnaliza regresji z uwzględnieniem grupy leczenia, kraju, liczby rzutów w ostatnich 2 latach oraz wyjściowego EDSS .

1. Cohen JA *et al.* *N Engl J Med* 2010;362:402–15. 2. Kappos L *et al.* *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.

3. FDA Advisory Committee presentation (10 June 2010).

Wpływ fingolimodu na tempo atrofii mózgu w porównaniu do placebo i IFN β -1a IM



- Średnie tempo zaników tkanki mózgowej u osób zdrowych wynosi 0,1-0,3% / rok.
- Średnie tempo zaników tkanki mózgowej u nieleczonych pacjentów z SM wynosi ok. 0,5-1,0% / rok³

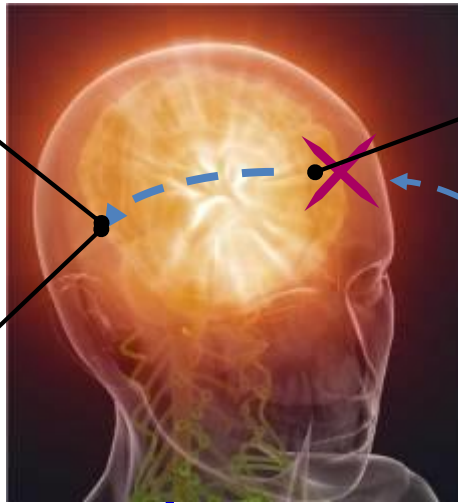
Populacja ITT z mierzalnymi zmianami MRI. n – liczba chorych których dane były dostępne po 24 miesiącach. *p<0,05; **p=0,006; ***p<0,001 vs placebo; dla porównań miesiące 0-6, 0-12, 0-24. BV, objętość mózgu ITT, intent-to-treat. Kappos L i wsp. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401, Cohen JA i wsp. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415

Podsumowanie

3 Fingolimod ze względu na swój lipofilny charakter łatwo przekracza barierę krew-mózg i moduluje receptory S1P na powierzchni komórek OUN.

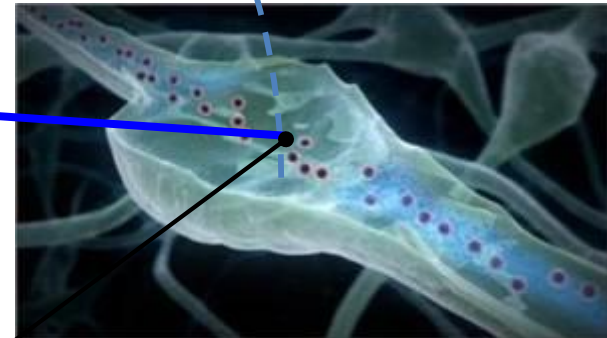
2 Brak możliwości wyjścia limfocytów autoreaktywnych z węzłów chłonnych powoduje brak infiltracji OUN i dalszych konsekwencji – zapalenia, uszkodzenia tkanek i ostatecznie atrofii mózgu.

4 Modele zwierzęce sugerują, że fingolimod może ograniczać demielinizację i przywracać funkcję komórek nerwowych.

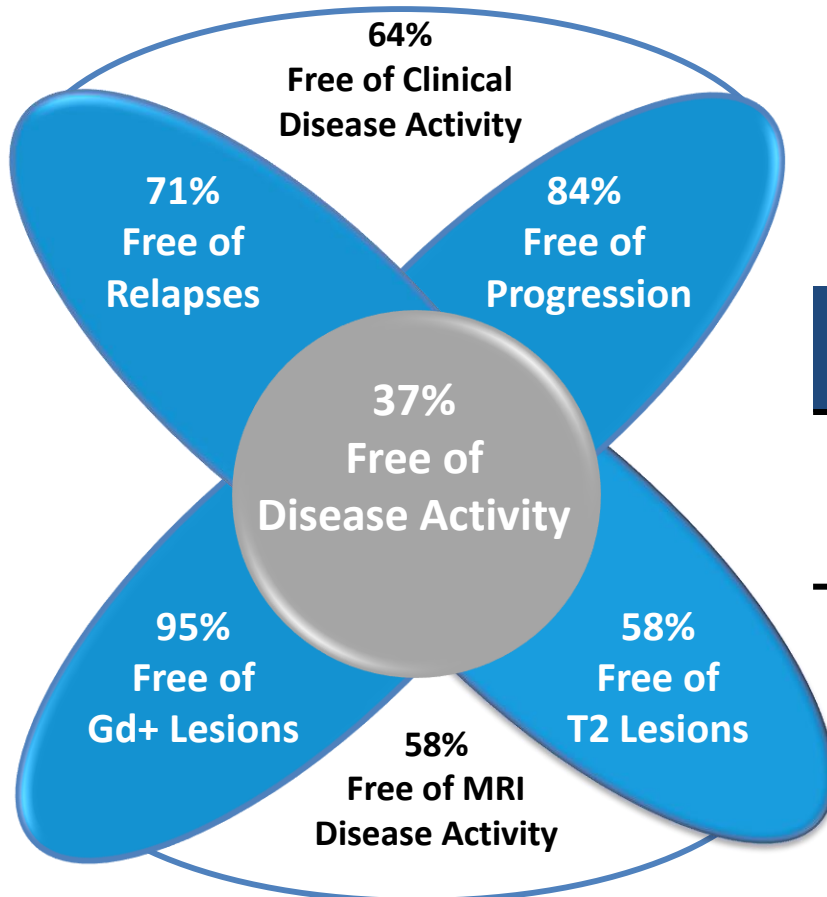


Fingolimod

1 Wpływ na receptory S1P na limfocytach powoduje odwracalne zatrzymanie krążących limfocytów w węzłach chłonnych. W konsekwencji tego, autoreaktywne limfocyty nie podlegają recyrkulacji.



AFFIRM: **Natalizumab** Increases the Proportion of Patients Free of Clinical and MRI Disease Activity Over 2 years



| Patients with No Disease Activity over 2 Years | | |
|--|-----|---------------------------|
| Placebo (n=304) | 7% | <i>P</i><0.0001 |
| Natalizumab (n=600) | 37% | |

P<0.0001, natalizumab vs placebo, for all individual and combined disease measures.

MRI=magnetic resonance imaging; Gd+=gadolinium-enhancing.

Havrdová E et al. *Lancet Neurol.* 2009;8:254-260.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 2, 2006

VOL. 354 NO. 9

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis

Chris H. Polman, M.D., Paul W. O'Connor, M.D., Eva Havrdova, M.D., Michael Hutchinson, M.D., Ludwig Kappos, M.D., David H. Miller, M.D., J. Theodore Phillips, M.D., Ph.D., Fred D. Lublin, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Andrzej Wajgt, M.D., Martin Toal, M.B., M.F.P.M., Frances Lynn, M.Sc., Michael A. Panzara, M.D., M.P.H., and Alfred W. Sandrock, M.D., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Natalizumab is the first α_4 integrin antagonist in a new class of selective adhesion-molecule inhibitors. We report the results of a two-year phase 3 trial of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis.

METHODS

From the Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam (C.H.P.); St. Michael's Hospital, Toronto (P.W.O.); General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic (E.H.); St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland (M.H.); University Hospi-

*Znaczenie limfocytów T w
patomechanizmie choroby –*

Natalizumab -

przeciwciało monoklonalne przeciw
integrynie $\alpha 4$.

Blokuje interakcję limfocyту ze
śródbłonkiem naczyń i przechodzenie
limfocyту przez ścianę naczyniową

Natalizumab

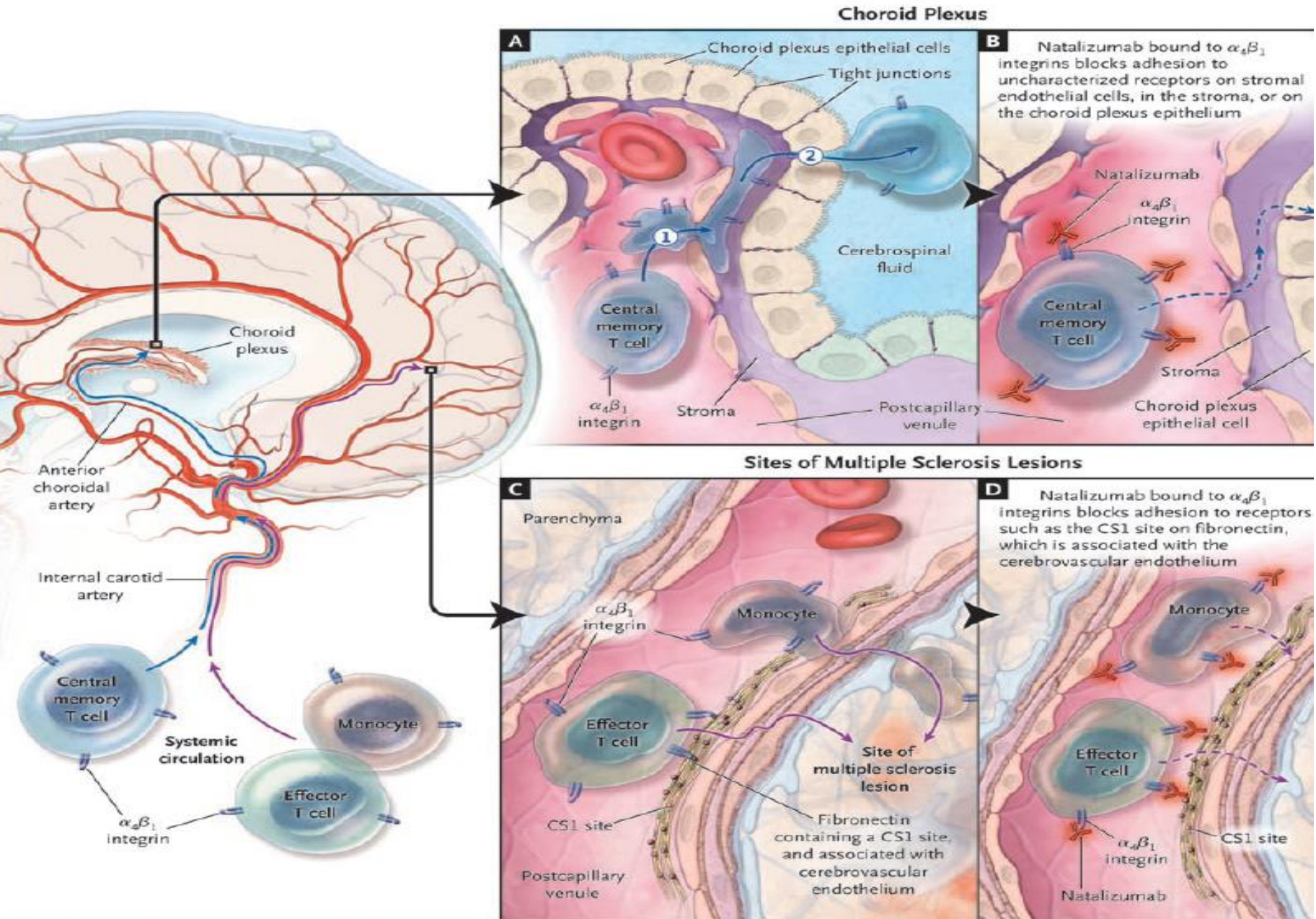


Figure 1. Effects of Natalizumab on the Movement of Mononuclear Cells to the Central Nervous System.

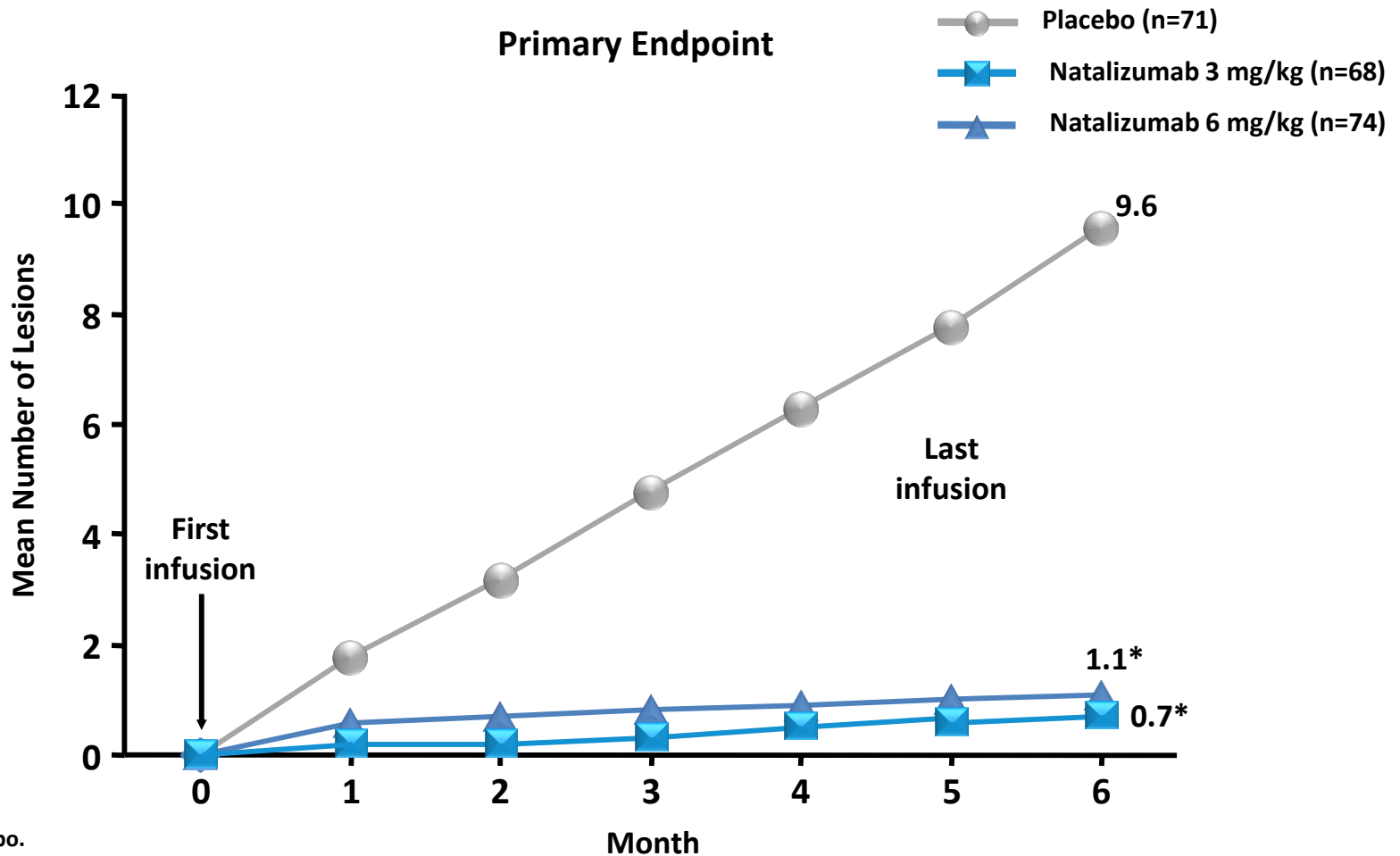
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis

David H. Miller, M.D., Omar A. Khan, M.D., William A. Sheremata, M.D.,
Lance D. Blumhardt, M.D., George P.A. Rice, M.D., Michele A. Libonati, M.S.,
Allison J. Willmer-Hulme, Ph.D., Catherine M. Dalton, M.B.,
Katherine A. Miszkiel, M.B., and Paul W. O'Connor, M.D.,
for the International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group*

Natalizumab vs. Placebo a liczba nowych ognisk Gd+ w MR

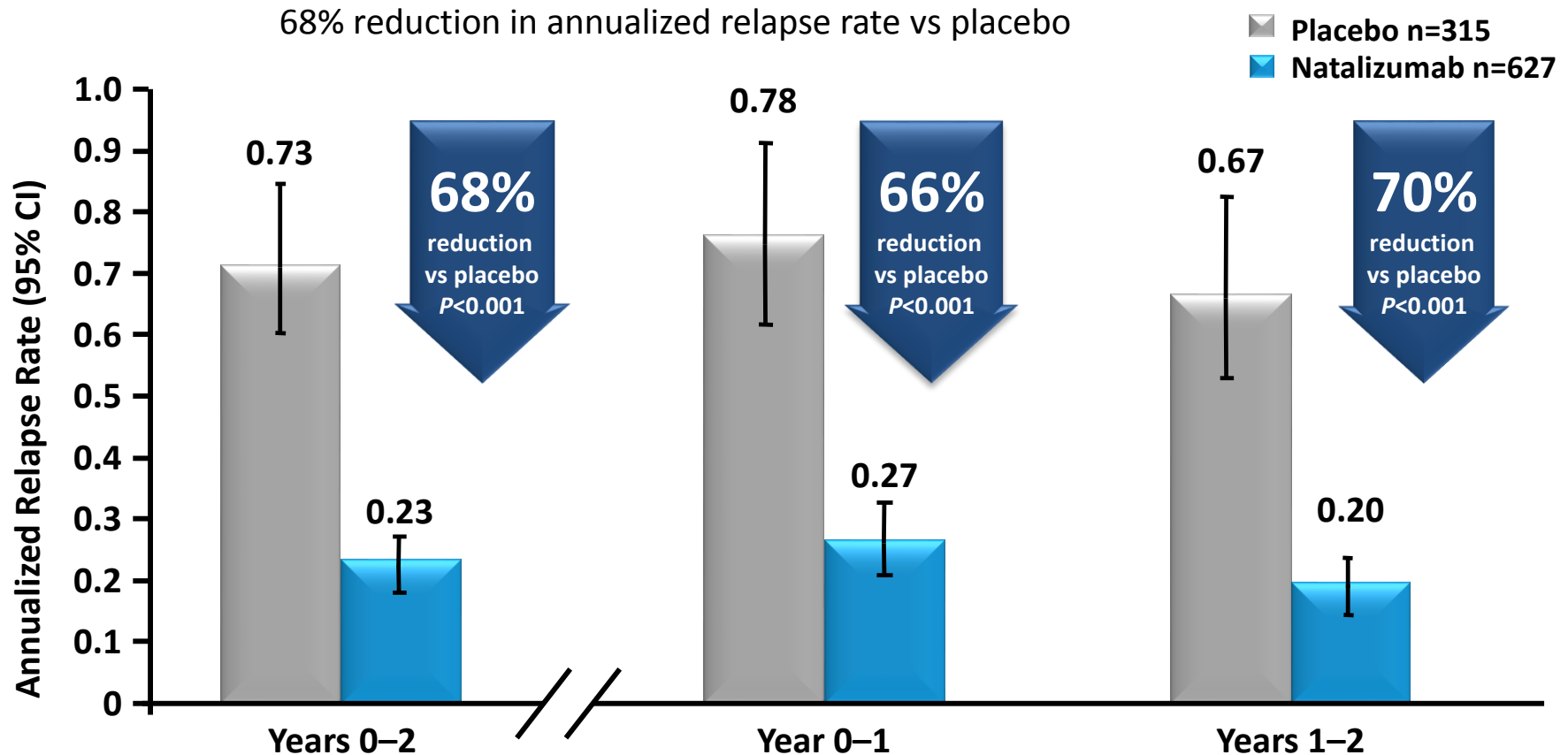


* $P < 0.001$ vs placebo.

Gd+=gadolinium-enhancing.

Miller DH et al. *N Engl J Med.* 2003;348:15-23.

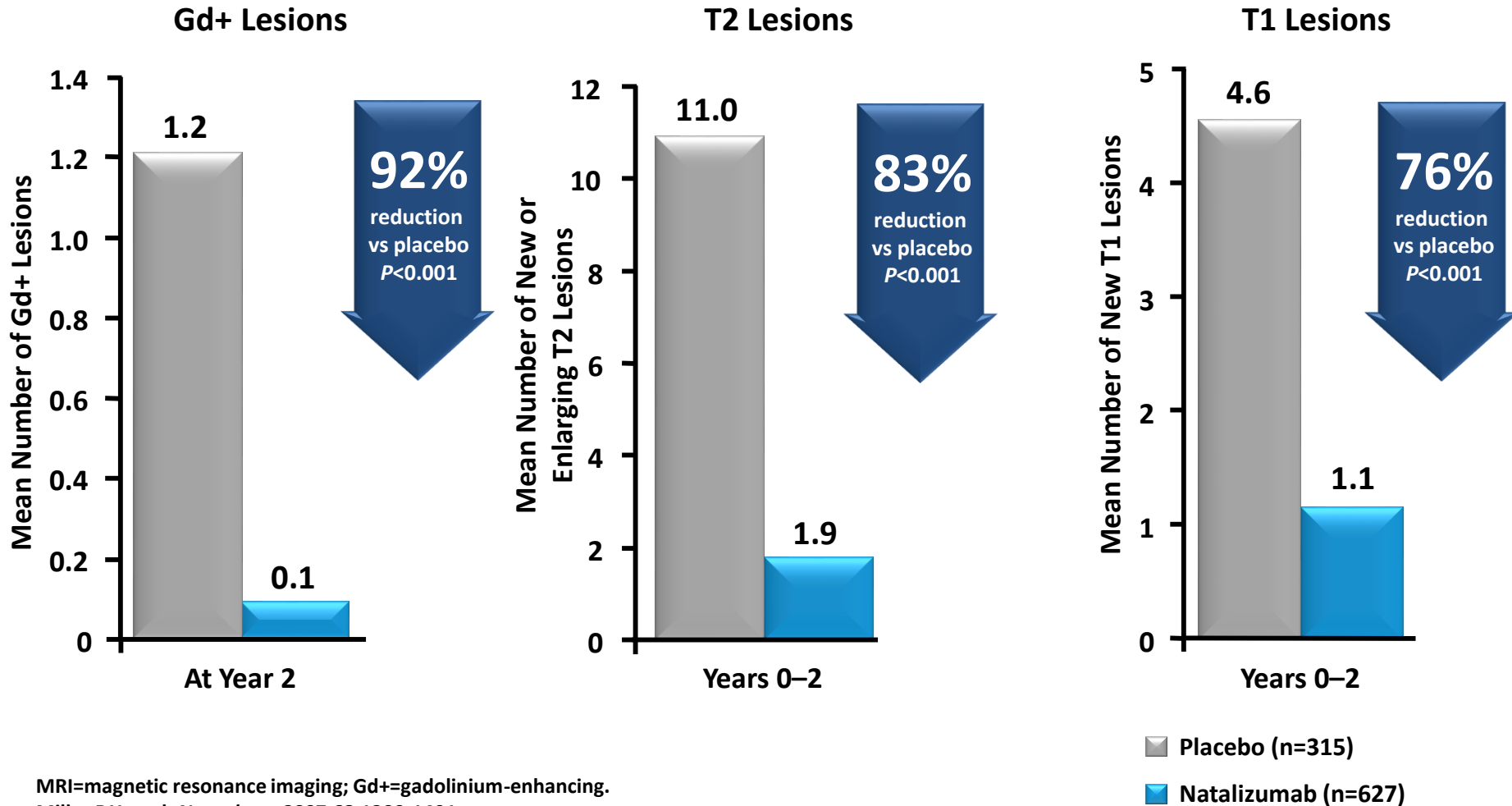
AFFIRM: Roczny wskaźnik rzutów Natalizumab vs. Placebo



CI=confidence interval.

Polman CH et al. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.

AFFIRM: Natalizumab – wpływ na wyniki badań MR



MRI=magnetic resonance imaging; Gd+=gadolinium-enhancing.
Miller DH et al. *Neurology*. 2007;68:1390-1401.

Natalizumab - Zmniejszenie ryzyka rozwoju niesprawności o 42%

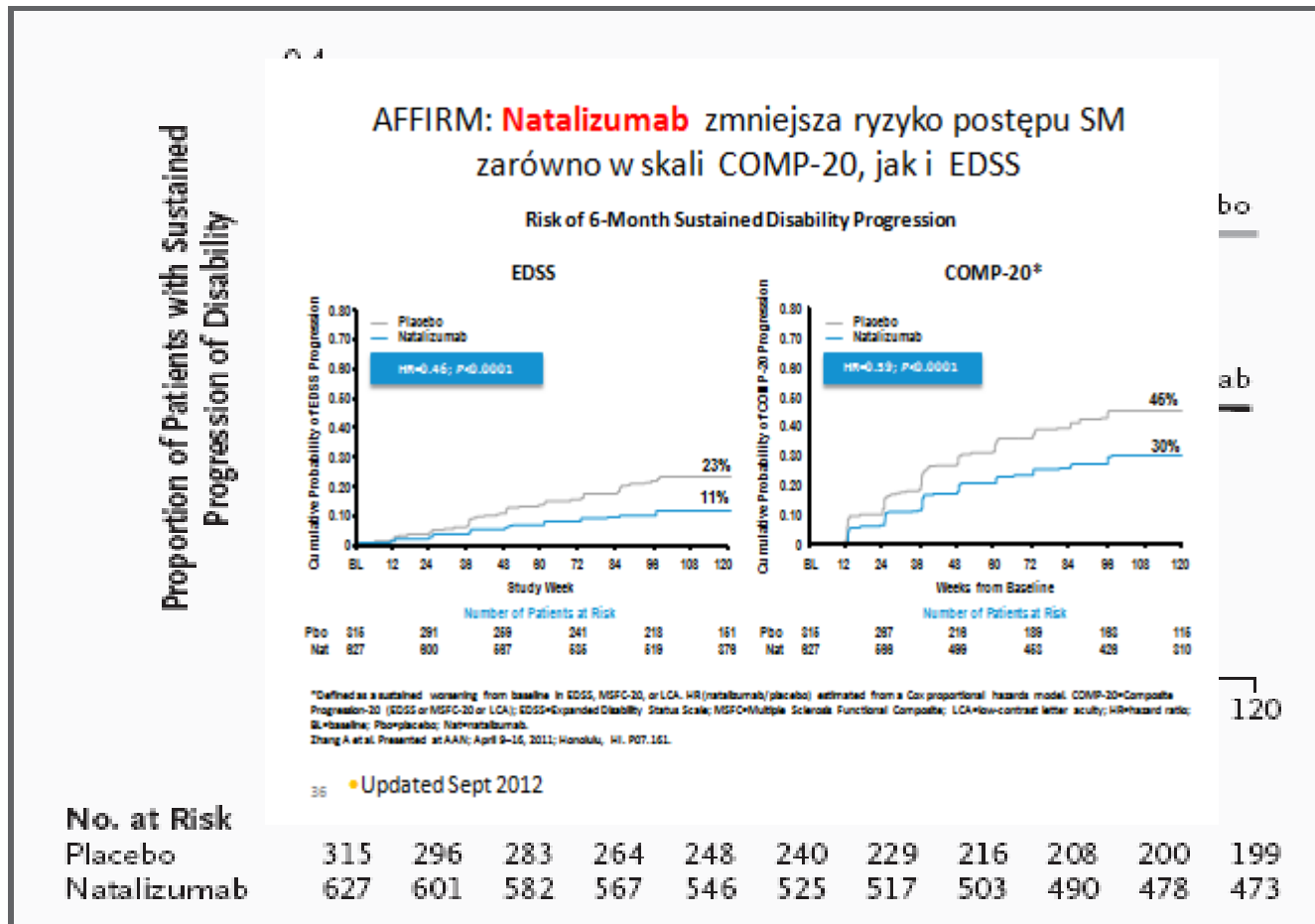


Figure 2. Kaplan–Meier Plots of the Time to Sustained Progression of Disability among Patients Receiving Natalizumab, as Compared with Placebo. Natalizumab reduced the risk of sustained progression of disability by 42 percent over two years (hazard ratio, 0.58; 95 percent confidence interval, 0.43 to 0.77). The cumulative probability of progression was 17 percent in the natalizumab group and 29 percent in the placebo group.

