

Amiyotrofik lateral skleroz tedavisinde güncel onaylanmış hastalık modifiye edici tedavi: riluzol ve edaravone

Actual disease modified treatment for amyotrophic lateral sclerosis: riluzol and edaravone

Zeynep Ünlütürk, Çağdaş Erdoğan

Gönderilme tarihi:13.12.2018

Kabul tarihi:26.03.2019

Özet

Motor nöron hastalığının prototipi olan Amiyotrofik lateral Skleroz (ALS) patogenezinin tam olarak anlaşılammış olması ve hastalığın yüz güldürücü bir tedavisinin olmaması tanı sürecini hasta ve hekim için endişe verici hale getirmektedir. ALS patogenezinde yer alan süreçlerin her birine ilişkin birçok farklı ajan denense de günümüzde belli ülkelerde onay alarak kendine yer bulmuş olan ajanlar riluzol ve edaravondur.

Anahtar Kelimeler: ALS, riluzol, edaravone.

Ünlütürk Z, Erdoğan Ç. Amiyotrofik lateral skleroz tedavisinde güncel onaylanmış hastalık modifiye edici tedavi: riluzol ve edaravone. Pam Tıp Derg 2019;12:351-355.

Abstract

The pathogenesis of the prototype of motor neuron diseases, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), is not fully understood and the lack of a satisfactory treatment of the disease makes the diagnosis process worrying for the patient and the physician. Although many agents are used for each of the processes in ALS pathogenesis, riluzol and edaravone are the agents that have found their place in certain countries.

Key Words: ALS, riluzol, edaravone.

Ünlütürk Z, Erdoğan Ç. Actual disease modified treatment for amyotrophic lateral sclerosis: riluzol and edaravone. Pam Med J 2019;12:351-355.

Giriş

1869'da Charcot tarafından tanımlandığından beri Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) tanı süreci, hasta için de hekim için de endişe verici olmuştur. Bunun en önemli nedenlerinden birisi ALS'ye neden olan süreçlerin henüz tam olarak anlaşılammış olması ve hastalığın yüz güldürücü bir tedavisinin olmamasıdır.

Günümüzde ALS patogenezinde birçok farklı sürecin rol oynadığı bilinmektedir. Bunların her biri ile ilgili farklı ajanlar denenmiş, denenmekte olup günümüzde belli ülkelerde onay alarak kendine yer bulmuş olanlar riluzol ve edaravondur.

Riluzol

Tüm dünyada yaygın kullanılan riluzol aslında önce iskemik beyin damar hastalığında denenmiş ama yüz güldürücü sonuç elde edilememiştir. İlk kez 1994 yılında Bensimon ve

arkadaşları riluzolün ALS'de etkili olabileceğini göstermiştir [1]. Bu çalışmaya 155 hasta alınmış ve riluzol ile plasebo karşılaştırıldığında riluzol alan grubun trakeostomi süresinin 3 ay kadar geciktiği, aynı grupta 12 ay sonunda sağkalım oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

1996'da, aynı ekip 959 hastayı kapsayan bir çalışmada riluzolün 50, 100, 200 mg'lık dozlarını plasebo grubu ile karşılaştırmış; 50 mg'ın etkisiz olduğu, 100 ve 200 mg'ın etkinliğinin benzer olduğunu göstermiş ve 100 mg/gün kullanımı önermiştir [2]. 100 mg/gün riluzol alan gruptaki hastalar plasebo grubu ile karşılaştırıldıklarında ise riluzol alanlarda sağkalımın 3 ay fazla, trakeostomi süresinin 3 ay geç olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Zaten çaresiz olunan tedavi konusunda, ilk çalışma bile büyük etki yaratmış olup ilaç 1995'te Amerika'da, 1996'da Avrupa'da,

Zeynep Ünlütürk, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: zeynepunluturk@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3236-6742) (Sorumlu yazar)

Çağdaş Erdoğan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: drcagdaserdogan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6231-7834)

1998'de Japonya'da onaylanmış ve geri ödeme almıştır. Ülkemizde de rutin reçeteleme ile karşılanmaktadır.

Riluzol ile ilgili, bu iki çalışma dışında iki tane daha randomize plasebo kontrollü çalışma [3, 4] ve birçok retrospektif çalışma yapılmış olup genel olarak hastalarda sağkalımı 2-3 ay, tra-

keostomi süresini 3-6 ay kadar geciktirebileceği öne sürülmüştür.

İlaç AAN [5] ve EFNS [6] rehberlerinde kendine yer bulmuş ve genel görüş olarak bu ilaçtan fayda görmesi beklenen ve beklenmeyen gruplar ileri sürülmüştür (Tablo 3).

Tablo 1. Trakeostomi ve 12 aylık sağkalım üzerine riluzol ve plasebonun etkisi.

Bensimon-1994	Plasebo (78)	100 mg Riluzol (77)
Trakeostomi	14.9 ay	17.7 ay
12 ay sonu sağkalım	%58	%74

Tablo 2. 100 mg/gün riluzolün trakeostomi ve sağkalım üzerine placebo ile karşılaştırmalı etkisi.

Lacomblez-1996	Plasebo (242)	100 mg Riluzol (236)
Sağkalım	11.8 ay	14.8 ay
Trakeostomi	13.5 ay	16.5 ay

Tablo 3. Riluzolden fayda görmesi beklenen,umulan,beklenmeyen gruplar.

Fayda Görmesi Beklenen	Kesin/muhtemel ALS, <5yıl,VC> %60, trakeostomi-
Fayda Görmesi Umulan	Olası ALS, > 5yıl, VC < %60, trakeostomi + mekanik ventilatör –
Fayda Görmesi Beklenmeyen	Diğer motor nöron hastalıkları, mekanik vantilatör +

Riluzolün glutamat eksitotoksitesini azaltarak, ALS üzerine etki gösterdiği düşünülmektedir. Glutamatın salınımını azalttığı, glial reuptake'i arttırdığı, NMDA reseptör yanıtını bloke ettiği, voltaj bağımlı sodyum ve yavaş inaktive potasyum kanalları üzerine etki ile aşırı uyarılabilirliği etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [7]. 2x50 mg, peroral olarak öğünlerden 1-2 saat önce alımı önerilmektedir. Son dönemde oral süspansiyon formu da geliştirilmiştir.

Yan etkileri; bulantı, asteni, gastrointestinal sistem yakınmaları, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma, diare, somnolans, sinirlilik, anoreksi, pareteziler, başağrısı, kaşıntı, depresyon, pnömoni, pankreatit, methemoglobinemi, reversibl granulositopeni, hipertansiyon olup, özellikle KCFT yüksekliği açısından dikkatli olmak gerekir. Hastalarda ilk 3 ay ayda bir, sonra 3 ayda bir KCFT tekrarı gerekmektedir [8].

Edaravone

Edaravone da benzer şekilde önce serebral iskemide denenmiş ve etkin bulunarak Japonya'da onaylanmış ve birçok damar hastalığı hastasına uygulanmıştır [9].

Edaravone'un ALS'de olası etkileri, ilk defa deneysel bir çalışmada gösterilmiştir [10]. İlk klinik faz 2 çalışmada, oldukça az hastada 30 ve 60 mg'lık doz karşılaştırılmış ve 60 mg'ın etkili olabileceği öne sürülmüştür [11].

Bunu takip eden faz 3 çalışmaların ilki 205 hastayı analiz eden randomize plasebo kontrollü ALS-16 çalışmasıdır [12].

Bu çalışmaya 20-75 yaş arası, revize EL Escorial kriterlerine göre kesin, muhtemel, laboratuvar destekli muhtemel ALS olup fonksiyonel vital kapasitesi (FVC) 70'in üzerinde olan, hastalık süresi 3 yıldan az olan, Japon ALS şiddet evrelemesinde 1. evre(çalışabilir-ev işi yapabilir) ve 2. Evre(bağımsız yaşar

ancak çalışmaz) olan ve ilk 12 haftalık gözlem süresince revize ALS fonksiyonel dereceleme skalası (ALSFRS-R) nda 1-4 puan kayıp olan hastalar alınmıştır. Ancak 6 aylık çalışmanın sonucunda edaravone alan grup ile plasebo grubu arasında primer hedef olan ALSFRS skorlarında anlamlı sonuç elde edilememiştir.

6 aylık tedavi beklenen etkiyi göstermeyince daha uzun süre gözlem hedeflenerek ilk çalışmanın bir extension çalışması olan ALS-17 çalışması dizayn edilmiştir [13]. Bu çalışmaya 183 hasta alınmış ve 2. 6 ay boyunca; ilk 6 ay plasebo alanlara edaravone verilmiş (P-E grubu), ilk 6 ay edaravone alanların bir kısmına edaravone (E-E grubu), bir kısmına da plasebo verilmiş (E-P grubu) ancak sonuçta ALSFRS-R skorlarında yine anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Beklenen sonuç alınmayınca aynı ekip tarafından ilacın daha ağır hastalarda etkili olabileceği düşünülerek ALS-18 çalışması başlatılmıştır [14]. Burada ALS şiddeti 3. Evre (günlük yaşam için yardıma ihtiyaç duyar) 25 hastanın 13'üne edaravone verilmiş ancak anlamlı fark saptanmamıştır.

Aynı ekip tarafından ilk çalışma olan ALS-16 çalışması tekrar gözden geçirilmiştir [15].

Ana grup içerisinde 2 alt grup oluşturulmuş;

1. Etkinlik beklenen alt grup (EESP): FVC>80, ALSFRS-R'nin 12 başlığının her birinden en az 2 puan alan

2. dpEESP2y: kesin, muhtemel ALS tanısı olup, hastalık süresi <2 yıl olan

Nihayet ALSFRS'de değişimin bu iki alt grupta anlamlı olduğu gösterilmiştir (Tablo 4).

Bunun üzerine bu alt gruplara göre dizayn edilen ALS-19 çalışması yapılmıştır [16]. 137 hastanın tamamladığı çalışmada primer sonlanım hedefi olan ALSFRS-R'de düşmenin plaseboya göre anlamlı olarak daha az olduğu gösterildi (-5,01 vs -7,50). Ancak sekonder hedeflerde beklenen etki gözlenmedi. Yan etki plasebo ile benzerdi (%58-%57). Hatta ciddi yan etki plasebo grubunda daha fazla bildirildi (%24-%11)

İlaç 2015'te Japonya ve Kore'de; 2017'de ise Amerika'da FDA onayı aldı. Ülkemizde

Endikasyon dışı ilaç raporu prosedürü uygulanıyor. İlaç yurt dışından getiriliyor ancak geri ödeme yok.

Edaravone'un etkisini serbest radikal temizleyicisi olarak gösterdiği aynı zamanda glial inflamasyonu azaltabileceği öne sürülmüştür [17].

Edaravone 60 mg'lık ilacın 60 dk'da intravenöz infüzyonu ile uygulanır. Uygulamada 14 gün on, 14 gün off dönemleri vardır. İlaç ilk 14 gün boyunca her gün uygulanırken, diğer 14 günde 10 gün olarak uygulanır.

Edaravone ile ilgili bu çalışmalar ilacın onay almasını sağlarken birçok tartışmayı da beraberinde getirmiştir [18, 19].

Genel olarak, bu çalışmalarda kullanılan inklüzyon kriterlerinin hastaların çok küçük bir bölümünde geçerli olabileceği (%5-7), çalışma süresinin çok kısa ve hasta sayısının az olduğu, Asya dışı popülasyona etkisi ile ilgili çalışma olmadığı, maliyetli ve invaziv bir uygulama olduğu gibi eleştiriler ön plandadır.

Yine ALS hastalarında yapılan çalışmalarda beklenen 6 aylık ALSFRS-R düşüşünün ortalama 5,6 puan iken, bu çalışmalarda plasebo grubunda 7,5 puan gibi beklenenin üstünde kötüleşme olduğuna dikkat çekilmiştir.

Hatta gerek edaravone gerek plasebo grubunda hastalıkta beklenen lineer kötüleşmeden farklı şekilde keskin bir kötüleşmenin gözlemlendiği, bunun intravenöz infüzyonun bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür.

FDA onayından 1 ay sonra ENCALs görüş yayınladı [20]. Yukarıdaki eleştirilere ek olarak ilacın sağkalım, kas gücü üzerine etkisinin net olmadığı, uzun dönem etkinliğin bilinmediği, ağır hastalarda etkinliğinin bilinmediği vurgulanarak uzun süreli, farklı grupları içeren sağkalımı hedefleyen çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtildi.

Sonuç olarak bu iki ilaç şu an için kullanımda olan onaylanmış ilaçlar olmak ile birlikte ALS'de beklenen etkinlikten çok uzaktır. Her 2 ilacın birlikte kullanımı ile ilgili sıkıntı olmayıp çoğu çalışmada birlikte verildiği halde yine de beklenen etkiyi göstermediği açıktır.

Halen birçok klinik-preklinik deneysel çalışma ALS patogenezindeki farklı basamaklar ile ilgili farklı ajanları denemekte olup sonuçları merakla beklenmektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-591. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300901>
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996;347:1425-1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91680-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91680-3)
- Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, et al. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo-controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi* 1997;182:851-866. <https://doi.org/10.1080/14660820410019602>
- Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002;249:609-615. <https://doi.org/10.1007/s004150200071>
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73:1218-1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bc0141>
- EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)–revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19:360-375. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
- Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole. Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997;49:657-659. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.3.657>
- Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;11:1756285617734734. <https://doi.org/10.1177/1756285617734734>
- Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1597-1604.
- Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M. Treatment of wobbler mice with free radical scavenger. Elsevier Sci Amsterdam, Oxford, 2001;1221:335-340.
- Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:241-245. <https://doi.org/10.1080/17482960600881870>
- Edaravone ALS Study Group, Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:610-617. <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.959024>
- Writing group on behalf of the edaravone (Mci-186) Als 17 study group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:20-31. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1362000>
- Writing group on behalf of the edaravone (Mci-186) Als 18 study group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:40-48. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1361441>
- Edaravone (Mci-186) Als 16 study group. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:11-19. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1363780>
- Writing Group; Edaravone (MCI-186) Als 19 study group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:505-512. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30115-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30115-1)
- Hardiman O, Van Den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol* 2017;16:490-491. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30163-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30163-1)
- Turnbull J. Is edaravone harmful? (A placebo is not a control). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:477-482. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1517179>
- Yeo CJJ, Simmons Z. Discussing edaravone with the ALS patient: an ethical framework from a U.S. perspective. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:167-172. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1425455>

20. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, et al. July 2017 ENCALS statement on edaravone. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2017;18:471-474. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1369125>