

## A sclerosis multiplex kezelése napjainkban

CSEPÁNY Tünde

### CURRENT TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

A sclerosis multiplex egyidejűleg autoimmun és degeneratív betegség. Az elmúlt évtizedekben nagy előrelépést jelentett a parenterális immunomoduláns kezelések bevezetése. Ezek a szerek mintegy 30%-kal csökkentik a visszaesések (shubok, relapsusok) számát, és van közöttük olyan, ami bizonyítottan lassítja a neurológiai tünetek akkumulációját, a rokkantság kialakulását is. Első vonalbeli szerként választhatók az interferon- (IFN-) béta-készítmények és az aminosavakból álló glatiramer-acetát. A biotechnológiai fejlődésnek köszönhetően új kezelési stratégiák is napvilágot láttak. A humanizált monoklonális ellenanyagok előnye, hogy szelektívebben hatnak az autoimmun gyulladásra. A monoklonális ellenanyagok közül 2010. februártól hazánkban is választható az alfa-4-béta-1 integrinreceptorhoz kötődő, a T-sejtek központi idegrendszeri belépését gátló natalizumab, amely jelenleg második vonalban javasolható. Hatásfoka a shubráta csökkentése tekintetében >60%, ugyanakkor alkalmazása mellett a progresszív multifokális encephalopathia kockázata átlagosan 1000, kezelést kapó egyénből egyre becsülhető. Jelenleg második vonalban, az immunomoduláns kezelés mellett is aktív betegségben javasolható. A per os készítmények közül jövő évre várható egy fingolimod hatóanyag-tartalmú készítmény megjelenése, de III. fázisú randomizált, kontrollált vizsgálatokban egy másik tablettát, a cladribint is hatásosnak találták. A fingolimod szfingozin-1-foszfát-receptor- (S1P-) modulátor. A cladribin purinnukleotid-analóg, hatása a CD4+ és CD8+ sejtek tartós redukcióján alapul. További ígéretes per os immunomoduláns a laquinimod és a BG000012 (dimetilfumarát), ezek III. fázisú klinikai vizsgálatai még folyamatban vannak relapszó-remittáló sclerosis multiplexben. A betegség aktivitása, a körlefolyás és a feltételezett patomechanizmus alapján egyéni elbírálást igényel, hogy melyik a leghatékonyabb kezelés. A terápiás lehetőségek bővülésével az egyénre szabott, optimális kezelés megválasztása a mellékhatások figyelembevételével kihívást jelenthet mind a beteg, mind a kezelőorvos szempontjából.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune and degenerative disorder. In the past decades, the introduction of parenteral immunomodulatory therapies brought significant progress. These agents increase the number of relapses (shubs) by about 30%, and some of them has been shown to alter the accumulation of neurological symptoms and the development of disability. As first-line agents, interferon beta and glatiramer acetate (consisting of amino acids) can be used. Some new therapeutic strategies have been developed as a result of biotechnological development. The advantage of humanised monoclonal antibodies is that they affect the autoimmune inflammatory process more selectively. Among monoclonal antibodies, natalizumab, which binds to alpha-4-beta-1 integrin receptors and inhibits the migration of T-lymphocytes into the central nervous system, is available from February 2010 in Hungary, recommended as second-line treatment. The efficacy of natalizumab in decreasing relapse rate is >60%. However, its use is associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in one out of 1000 treated patient. Currently it is recommended as second-line treatment, if the patient has active disease despite immunomodulatory therapy. Among orally administered agents, a preparation containing fingolimod is expected to become available next year, and another pill, cladribin has been also found to be efficient in randomised, controlled phase III trials. Fingolimod acts on sphingosine 1-phosphate receptors-1 (S1P1). Cladribine is a purine nucleotide analogue, and its efficacy is based on long-term reduction of CD4+ and CD8+ lymphocytes. Further promising oral immunomodulatory agents are laquinimod and BG000012 (dimethyl fumarate), which are currently being tested in phase III clinical trials in relapsing-remitting MS. The most efficient treatment should be chosen on the basis of the activity, aetiology and the posited pathomechanism of the disease. With the increasing number of therapeutic options, choosing the treatment that is optimal for the patient while also considering side effects might be challenging for both the patients and physicians.

**sclerosis multiplex, interferon-béta, glatiramer-acetát, natalizumab, mitoxantron, fingolimod, cladribin, laquinimod, dimetil-fumarát**

**multiple sclerosis, interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantron, fingolimod, cladribine, laquinimod, dimethyl fumarate**

dr. CSEPÁNY Tünde (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Department of Neurology; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: csepány@dote.hu

Érkezett: 2011. június 7.

Elfogadva: 2011. november 23.

**A** sclerosis multiplex (SM) a leggyakoribb, fiatal felnőttkorban (20–40. életév között) kezdődő, krónikus neurológiai megbetegedés. A beteg egész életét végigkíséri, jelenleg még gyógyíthatatlan. Az esetek jelentős részében maradandó tünetek kialakulása miatt mozgáskorlátozottsághoz, az esetek egy részében kognitív teljesítménycsökkenéshez és idő előtti nyugdíjazáshoz vezet. Az SM-ben szenvedő betegek száma a földön legalább egymillió, epidemiológiai felmérések szerint hazánkban hat-nyolc ezer betegre becsülhető (1). A klinikai tüneteket elsődlegesen az axont burkoló myelin pusztulása (demyelinisatio) okozza, amely multiplex gócban, a fehérállományban alakul ki. Az utóbbi években azonban a normálisnak tűnő fehérállományban is, sőt, az agykéregben is károsodásra utaló eltéréseket igazoltak (2, 3). A gócban kimutatható gyulladás összetétele, mértéke egyénenként változik, de változik a körlefolys során is. Végeredményként a tünetek maradandóvá válásáért felelős axonpusztulás egyre dominálabb lesz. A betegség etiológiája napjainkban is tisztázatlan. A korábban homogénnek tartott krónikus betegség, neuropatológiai megfigyelések szerint jól definiálható alcsoportokba sorolható. Nem eldöntött azonban, hogy milyen folyamattal indul a betegség. Egyesek szerint az autoimmun eredetű gyulladás az elsődleges. Egyes betegekben T-sejtek, másokban B-sejtek (ellenanyagok) és komplement közvetítette folyamatok felelősek a központi idegrendszeri károsodásért. Más betegekben az oligodendrocyták degeneratív betegsége dominál és a gyulladás minimális. Mások szerint azonban primer degeneratív kórképről van szó, primer oligodendrocyta-pusztulást követő myelinbomlás miatt, szekunder módon alakul ki az autoimmun gyulladás (4, 5). Mindenesetre egyre elfogadottabb az a nézet, hogy a sclerosis multiplex egyidejűleg autoimmun és degeneratív betegség, azonban az említett folyamatok-patológiai történések dinamikája és összefüggései kevéssé ismertek. A patológiailag definiálható alcsoportok *in vivo* felismerését célzó biomarker-kutatások izgalmas részét jelentik a kurrens klinikai kutatásoknak (6). A genetikai és környezeti faktorok is részben felelősek lehetnek a különböző patomechanizmusért. A genetikai predispozíciót illetően azonban a teljes genomvizsgálatok csak a 6. kromoszóma MHC II locusával találtak kifejezett asszociációt (7–9).

Ma már ismert, hogy az összes SM-beteg legalább 20-25%-ában az SM enyhén zajlik speciális kezelés nélkül is, a betegek 10-15 év kórtörténet után is csak mérsékelt mozgáskorlátozottnak, könnyű fizikai terheléssel járó állást be tudnak tölteni, sőt, tünetmentes esetek is előfordulhatnak. Az esetek 5-10%-ában az SM gyors lefolyású, a betegek egy-két éven belül toloszékhez, ágyhoz kötötté válnak. Klinikailag alapvetően két forma defi-

niálható és elkülönítendő: a visszaeső-javuló forma és a kevésbé feltűnően, olykor „alattomosan” induló, egyenletesen súlyosbodó tünetekkel jellemezhető forma. Az SM első éveiben, a betegek 80-85%-ában, egyetlen tünet vagy tünetek (homályos látás, zsidbadás, szédülés, kettős látás, izomgyengeség, járászavar stb.) váratlanul 24 óránál hosszabb ideig jelentkeznek (relapsus, shub), majd néhány hét alatt akár spontán is megszűnhetnek vagy mérséklődnek (remisszió). Hosszabb-rövidebb tünetmentes periódus után a korábbi tünet visszatérhet vagy újabb tünet jelentkezhet. A shubok ismétlődésével a felépülés esélye csökken. Az egyes rosszabbodások között eltelt idő betegenként nagy különbséget mutat. Ez a relapsusokkal, remissziókkal (RR) jellemezhető periódus a betegek felében körülbelül tíz év múlva átalakul, a visszaesések elhalványulnak, a beteg állapota lassan, egyenletesen rosszabbodik. Ez a betegségnek az úgynevezett szekunder progresszív fázisa. A betegek 10-15%-ában kezdettől, lappangva, egyenletesen fokozódnak a tünetek (fáradékonyság, bizonytalan járászavar), amelyet primer progresszív formaként különítettünk el (10, 11).

A diagnózis a kórtörténet, a klinikai tünetek és precíz neurológiai vizsgálat elemzésén alapszik. Igazolni kell a betegség krónikus fennállását, térbeli (az idegrendszer „terén” belüli) és időbeli disszeminációját. A múlt században – a mágneses rezonanciavizsgálat (MRI) elterjedéséig – hosszú klinikai követség, a tünetek ismétlődése, előrehaladása esetén lehetett csak a betegség biztos fennállásáról véleményt nyilvánítani. A diagnosztikai vizsgálatok bővülésének köszönhetően új diagnosztikus kritériumrendszer született 2001-ben (McDonald-kritérium). Krónikus betegség lévén, az SM-plakkok aktivitása, mérete és száma időben változik. A mágnesesrezonancia- (MR-) vizsgálat általános elérhetősége a mindennapi gyakorlatban lehetővé tette, hogy a korai fázisban kimutatható eltérések száma, elhelyezkedése, nagysága és aktivitása alapján a klinikai tünetek ismeretében a diagnózis a betegség igen korai fázisában felállítható, a prognózis megbecsülhető már az első, SM-re gyanús tünet (klinikailag izolált szindróma – CIS) észlelésekor. A liquorvizsgálat – az emelkedett IgG-index és az oligoclonalis gammopathia jelenléte – fontos, kiegészítő, illetve differenciáldiagnosztikus módszer a korai kórismében (12, 13). A multiplex folyamat, funkcionális károsodás terjedésének bizonyításában szintén értékes módszer a szubklinikus látópálya-károsodás (neuritis retrobulbaris) felismerése elektrofiziológiai – vizuális kiváltott válasz – vizsgálattal. Az SM-ben képalkotó vizsgálattal látható plakkokhoz hasonló, úgynevezett „demyelinisációs fehérállományi gócbok” más betegségben, például vasculitisben, hypertóniában is kimutathatók lehetnek (11). Ezért fontos, hogy a felvéte-

*Egyre elfogadottabb az a nézet, hogy a sclerosis multiplex egyidejűleg autoimmun és degeneratív betegség.*

leket neuroradiológus véleményezze és SM-ben jártas neurológus értékelje. Fiatal életkorban egyik napról a másikra szembesülni az induló, krónikus betegséggel sokkoló hatású, a téves diagnózis következményei hosszú távon kiszámíthatatlanok lehetnek. A betegségről a laikusok körében még mindig a valóságnál sötétebb kép él. Hosszabb kórlefolyás után az MR-felvételen látható SM-plakkok mérete és száma már nem minden esetben korrelál a klinikai tünetek súlyosságával, ezért prognózis megítélésére az MR-vizsgálatok ismétlése csak a korai fázisban vagy terápiakövetés céljából indokolt (14).

## Kezelés

Nemcsak a diagnosztika, hanem a betegség hátterében zajló immunmediált folyamatok, a patogenetikai mechanizmusok újszerű megvilágítása paradigmaváltást eredményezett a kezelési irányvonalakban (15).

Az 1990-es évekig egyetlen kezelés, az SM relapsusában alkalmazott kortikoszteroid bizonyult hatásosnak. Azóta robbanásszerűen emelkedett az új készítmények vizsgálata, és napjainkban négy, eltérő módon ható, bizonyítottan hatásos készítményből választhatunk relapszó-remittáló SM-ben (RRSM) a betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése céljából [interferon-(IFN-) béta-1a; IFN-béta-1b, glatiramer acetát, natalizumab és mitoxantron]. A már kialakult tünetek súlyosságát (spasticitas, incontinentia, fájdalom, fáradékonyság) tüneti kezeléssel csökkenthetjük (16, 17).

A relapsus kezelését jelenleg is kortikoszteroiddal végezzük. A kezelés mellett a tünetek gyorsabban javulnak akut rosszabbodás esetén SM-ben, a kortikoszteroidkezelés kedvező hatása hosszú távon azonban nem igazolódott. Ritkán, a nagy dóziszú kortikoszteroid-lökésterápiára nem reagáló esetekben plazmaferézis eredményezhet javulást relapsusban.

## Immunmoduláns kezelés

A Magyarországon 1996-ban szintén bevezetett immunmoduláns kezelés (interferon-béták és glatiramer acetát) a gyulladásozó folyamatokat befolyásolja, a degeneratív mechanizmusokat (lásd axonpusztulás) nem. Mivel ezek a szerek átlagosan körülbelül egyharmaddal csökkentik a relapsusok kialakulásának gyakoriságát, azok súlyosságát, és injekciós készítmények, kézenfekvő, hogy előtérbe került az egyrészt hatékonyabb, másrészt kényelmesebb adagolású szerek vizsgálata (18, 19). Az hatékonyság növelését célozza a gyulladást és degeneratív folyama-

tokat egyaránt gátló gyógyszerek fejlesztése, illetve azok kombinációja, továbbá a kórlefolyást befolyásoló kezelés kezdetének meghatározása, optimális időpontja. Nyilvánvaló, hogy ha a degeneratív folyamat, azaz az axonpusztulás – bár korrelál a gyulladással – nemcsak későn, hanem már az akut plakkokban is észlelhető, a korai fázisban megkezdett kezelés hatékonyabb lehet (20). Az 1990-es években az immunmoduláns kezelés javallatát a hatékonyságot igazoló eredeti vizsgálatok alapján szabták meg. Olyan klinikailag definitív, relapszó-remittáló kórlefolyással jellemezhető betegeknek tartották indokoltnak, akiknek legalább két relapsusa volt a kezelést megelőző két-, illetve hároméves időszakban. Később klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a betegség első tüneteinek megjelenésekor azon betegek egy részében, akiknél az MR-vizsgálat már ekkor a gyulladás kiterjedtségére és aktivitására utalt, az interferonok és a glatiramer acetát késleltetik a második visszaesés megjelenését (21–23). Jogosan vetődik fel a kérdés, hogy milyen kritériumok alapján kell szűrni azokat a betegeket, akiknek hosszú távon is hasznukra lehet a korai, az első tünet megjelenését követő kezelés. A patofiziológiában bekövetkezett paradigmaváltás alapján (a neuroinflammációról a neurodegenerációra, az irreverzibilis károsodásról a korlátozott neuroprotektóra és neuroregenerációra) az első és egyetlen tünetet követően indított immunmoduláns terápia kedvező hatása még további bizonyítékot igényel a hosszú távú kórlefolyás, a degeneratív károsodás megelőzése tekintetében SM-ben (24).

A korábbi gyulladáskeltő, -gátló, Th1/Th2 polarizált T-sejt-válaszon alapuló elmélet jelentős változáson ment át. Az immunológiai paradigmaváltás az autoimmunitást reguláló sejtek felé fordította a figyelmet. A CD8+ citotoxikus T-sejtek, az IL-17 citokint termelő, új Th17-sejtcsoport, az autoimmunitást reguláló CD4+ CD25+ Treg-sejtek; a B-sejtek és az antigént a T-sejtek számára az MHC-molekulákon keresztül bemutató antigén-prezentáló sejtek (APC) valamennyien új, lehetséges terápiás célpontként merülnek fel.

## Immunszuppresszív kezelés

Az első citosztatikumról, a mitoxantronról 2002-ben igazolták, hogy csökkenti a relapsusok számát, lassíthatja a rokkantság fokozódását relapszó és szekunder progresszív SM-ben (25). Hatása a perifériás vérben kimutatható mononukleáris sejtek, leukocyták, különösen a B-sejtek apoptózisindukcióján alapul, így csökkenti a gyulladásozó aktivitást. A mai napig nem törzskönyvezték SM-indikációban, használata „off label”-nek számít. A kezeléshez kapcsolható malignus betegség kialakulásá-

*Kérdés, hogy milyen kritériumok alapján kell szűrni azokat a betegeket, akiknek hosszú távon is hasznukra lehet a korai, az első tünet megjelenését követő kezelés.*

val számolnunk kell. A kezelést követően hónapokkal vagy évekkel később az akut leukaemiák kialakulásának kockázata átlagosan 200-300 kezelést kapó egyénből egyre becsülhető.

## Biológiai terápiák

A *humanizált monoklonális ellenanyagok* megjelenése ismét robbanásszerű előrelépést jelentett az SM kezelésében. Előnyük, hogy szelektívebben hatnak az autoimmun gyulladásra, mint az első vonalban választható készítmények vagy immun-suppresszívumok. A monoklonális ellenanyagok közül 2010. februártól hazánkban is választható az alfa-4-béta-1 integrinreceptorhoz kötődő, a T-sejtek központi idegrendszeri belépését gátló, infúzióban alkalmazott *natalizumab* (Tysabri). Használatát második vonalban törzskönyvezték, olyan relapsussal-remisszióval jellemezhető körlefeldyású SM-betegeknek, akiknél az IFN-béta vagy glatiramer acetát kezelés mellett is a betegség aktivitására utaló jelek észlelhetők. Hatásfoka a shubráta csökkentését illetően >60%. A natalizumabkezelés súlyos szövödménye lehet a progresszív multifokális encephalopathia, ennek rizikója átlagosan 1000 kezelést kapó betegből egyre becsülhető (26, 27).

Más monoklonális ellenanyagokkal is folynak III. fázisú kontrollált klinikai vizsgálatok RISM-ben, amelyek egy részét már más autoimmun betegségben, rheumatoid arthritisben, vesetranszplantáltak körében hatékonyak találták (28). A daclizumab az aktivált T-sejtek túlélését gátolja a CD25 T-sejt IL-2-receptorának antagonizálása révén. A Th17 és Treg-sejtek funkcióját elsősorban a T-sejt-aktiválás révén befolyásolja az alemtuzumab (anti-CD52) és rituximab/ocrelizumab, amely a B-sejt felszínén expresszálódó CD20 antigénhez kötődik. A biológiai terápiák alkalmazásakor – a daclizumab kivételével – szintén számolni kell a súlyos, potenciálisan fatális kimenetű progresszív multifokális leukoencephalopathia kialakulásának kockázatával (29). Az alemtuzumabkezelés mellett kialakult autoimmun thrombocytopeniás purpura, cerebralis haemorrhagia, autoimmun thyreoiditis miatt a vizsgálatát átmenetileg felfüggesztették. Ezek a mellékhatások a jövőbeli alkalmazás indikációját korlátozhatják.

## Per os készítmények

Várhatóan 2011-re tablettával is bővül a kezelés RISM-ben. A fingolimod SM-kezelésre fejlesztett új immunmoduláns készítmény. Hatását tekintve szfingozin-1-foszfát-receptor- (S1P-) modulátor, jelenlétében az aktivált lymphocyták a nyirokcsomókból nem tudnak a keringésbe jutni. Mivel a ceptorokat neuronok és gliasejtek is expresszálják, a repair funkciókban is hatásos lehet. Hatásfoka (relapsuscsökkentő hatás mintegy 60%) jobb a jelenleg első vonalban választható készítményeknél (30, 31). A cladribin citosztatikum, purinnukleotid-analóg, hatása a CD4+ és CD8+ sejtek tartós redukcióján alapul (32). Hajas sejtes leukaemia kezelésére használják.

Más orális készítmények III. fázisú klinikai vizsgálatainak folyamatban RISM-ben, amelyek előzetes eredmények alapján biztatóak. A laquinimod immunmoduláns hatása feltételezhetően a CD4+ lymphocyták és macrophagok, IL-4, IL-10 és TGF- $\beta$  citokin termelésén keresztül érvényesül. A BG00012 (dimetilfumarát) elődje a fumar-sav, a psoriasis kezeléséből ismert, Th2-citokin-produkció közvetítésével aktivált T-sejtek apoptózisához vezet. A két szer hatásfoka hasonló az interferonokéhoz (18). A pirimidinszintézist, így a T- és B-sejt-proliferációt gátolja a II. fázisú vizsgálatban lévő, citosztatikus hatású teriflunomid.

A terápiás lehetőségek bővültek, azonban biztató eredmények eddig csak a relapszáló SM-kórforma esetén igazolódtak. Az alapvető kérdés, hogy heterogén betegségben lesz-e elegendő evidencia a stratégiák kialakítására a közeljövőben (15). A biotechnológia fejlődése, a sikeres biomarker-kutatások lehetőséget teremthetnek a bizonyítékon alapuló orvoslás mellett az egyre inkább személyre szabott orvoslásnak is. Addig azonban a gyógyszerarzenál bővülésével felmerül a kérdés, hogy milyen szempontok alapján választhatunk az ajánlott kezelésekből. A hatékonyság mellett mérlegelni kell a kényelmes adagolást és a biztonságosságot is. Fontos a betegség aktivitásának megítélése. Mindezt azonban csak olyan neurológus képes elbírálni, aki jártas az immunmoduláns kezelésekből és az SM-diagnosztikában, és képes megítélni a betegség várható lefolyását. Jelenleg az első vonalban választható gyógyszerek hatásukban lényegében egyformák, különbség a mellékhatásokban és az adagolás gyakoriságában van. Az öninjekciózás könnyen elsajátítható nővéri betanítás segítségével. Legritkábban az IFN-béta-1a-t kell adni, hetente egyszer, intramuscularisan, leggyakrabban a glatiramer acetátot, naponta, subcutan. Az interferonok az első három hónapban elég nagy gyakorisággal okoznak influenzaszerű állapotot, izomfájdalmat, hőemelkedést, esetleg lázat is, ami a beteg számára kellemetlen, a hétköznapi teljesítményt csökkentheti. Azonban ezeket a mellékhatásokat az injekció beadása előtt rövid idővel bevett nem szteroid gyulladásgátlóval csökkenteni lehet.

## A kezelés módjának megválasztása

A hatékonyság mellett mérlegelni kell a kényelmes adagolást és a biztonságosságot is. Fontos a betegség aktivitásának megítélése. Mindezt azonban csak olyan neurológus képes elbírálni, aki jártas az immunmoduláns kezelésekből és az SM-diagnosztikában, és képes megítélni a betegség várható lefolyását. Jelenleg az első vonalban választható gyógyszerek hatásukban lényegében egyformák, különbség a mellékhatásokban és az adagolás gyakoriságában van. Az öninjekciózás könnyen elsajátítható nővéri betanítás segítségével. Legritkábban az IFN-béta-1a-t kell adni, hetente egyszer, intramuscularisan, leggyakrabban a glatiramer acetátot, naponta, subcutan. Az interferonok az első három hónapban elég nagy gyakorisággal okoznak influenzaszerű állapotot, izomfájdalmat, hőemelkedést, esetleg lázat is, ami a beteg számára kellemetlen, a hétköznapi teljesítményt csökkentheti. Azonban ezeket a mellékhatásokat az injekció beadása előtt rövid idővel bevett nem szteroid gyulladásgátlóval csökkenteni lehet.

*A hatékonyság mellett mérlegelni kell a kényelmes adagolást és a biztonságosságot is.*

Ezek az influenzaszerű mellékhatások a harmadik hónap végére az esetek döntő többségében megszűnnek. Az interferon-béta-készítmények fehérjetermészetű anyagok, ezért a szervezet ellenanyagokat termelhet ellenük. Ellentmondásosak az adatok arra vonatkozóan, hogy a képződő ellenanyagok mennyire csökkentik az interferonkezelés hatékonyságát, azonban a kezelés második évében az interferonkezelésre nem reagáló betegek ellenanyag-szintjét érdemes meghatározatni.

A glatiramer acetát mellékhatásaként, ritkán, allergiaszerű, szívdobogásérzéssel, mellkasi nyomó érzéssel járó, fél órán belül múló rosszullét léphet fel. A subcutan injekciók ritkán lokális bőrnekrózist okozhatnak, amely gyakoribb IFN-béta-adás esetén, hosszú távon lipodystrophia kialakulásával járhat. Az immunmoduláns kezelés éveken át indokolt a betegség hullámzó szakaszában. Ezek a szerek évtizedek után is biztonságosak a nyomon követések alapján (33, 34).

A döntés végső soron egyéni: a compliance érdekében a lehetséges mellékhatások ismertetését követően, a betegek saját életmódjuk, élethelyzetük, az öninjekciózáshoz való viszonyulásuk alapján döntenek.

## Kezelésmódosítás

Ha a betegség egyensúlyban van, a terápiát mindaddig ajánlatos folytatni, amíg nincsenek jelei szekunder progresszív fázisnak. Tervezett terhesség és szoptatás alatt a kezelés szünetel. Amennyiben a betegség a választott immunmoduláns szer mellett aktív, azaz az adagolásuk mellett újabb visszaesések lépnek fel, illetve az MR-felvételeken jelentős gyuladással mutatható ki, az első vonalbeli szerek között más hatóanyag-tartalmú készítményre vagy gyakori és súlyos visszaesés esetén az újonnan befogadott gyógyszerre, natalizumabra, esetleg mitoxantronra válthatunk (17, 35). Mindkét szer esetén mérlegelni kell a szövődmények kockázatát. A natalizumab alkalmazásánál számolni kell progresszív multifokális leukoencephalopathia kialakulásának alacsony rizikójával, amely átlagosan 18 hónap kezelés után 1000 kezelt betegből egy esetben fejlődhet ki latens vírusaktiváció következtében. A kezelés a beteg számára kényelmes, havonta egy alkalommal infúzió formájában ismétljük, azonban a szokásosnál is gondosabb ellenőrzés alatt kell tartani a betegeket az esetleg kialakuló súlyosabb mellékhatás mellékhatás korai felismerése céljából. Ezért az SM-központok közül kizárólag 16 helyen írhatják fel az orvosok. További lehetőség a kezelésre nem reagálók számára a mitoxantron adása, az „off label” szabályok betartása mellett. Háromhavonta infúzióban ismételt dózis limitált ideje (ma-

ximum két évig) adva biztonságosnak tűnt. Cardiotoxicus mellékhatás miatt fokozott ellenőrzéssel adható. Az utóbbi években egyre többen figyelték meg akut myeloid leukaemia előfordulását, amelynek kialakulása a kezeléshez kapcsolható és független a beadott dózistól. A kialakulás ideje is változó, a rizikóját 200-300 kezelt betegből egy esetre becsülik (36).

## Az új kezelés problematikája

Az orális szerekkel rövidebb távú tapasztalatok vannak, adagolásuk kényelmesnek tűnik. A fingolimod és cladribin is lymphocytopeniát okoz. A fingolimodot naponta kell bevenni, felfüggesztést követően a lymphopenia néhány hét alatt rendeződik. A cladribin adagolása kényelmes, évente csupán kettő-négy alkalommal, akkor is összesen négy-öt napon keresztül történő adagolás mellett is hosszú hónapokra csökkenti a CD4+ és a CD8+ lymphocyták számát. Mind a két szer mellett magasabb a herpes zoster infekciók előfordulása. A fingolimod esetében reverzibilis maculaoedema, bradycardia, szívingervezetési zavar irányában szoros ellenőrzés szükséges. Amíg a fingolimod és interferon-béta-1a összehasonlító vizsgálatában három malignus megbetegedés – melanoma – a fingolimodcsoportban és nem a béta-1a interferonnal kezelték között fordult elő (31), a placebokontrollált vizsgálatban a malignus betegségek a placebocsoportban jelentkeztek (30). A cladribin mellékhatásai SM-ben végzett két-éves követés alapján hosszabb távon még nem ítélték meg. A cladribinnel kezelt 430 SM-beteg között három malignus folyamatot (pancreascarcinoma, melanoma, ovariumcarcinoma) észleltek (32). Hajas sejtes leukaemiában általában a kezelés egy ciklusú, azonban relapsus esetén indokolt a második ciklus alkalmazása. Ezt követően a másodlagosan kialakult malignus betegségek az életkilátást korlátozták (37). Előnye mellett hátrányt jelent a hosszú távra kifejtett immunszuppresszív hatása. Infertilitás, fetalis malformációk kialakulásának esélyét megítélni nem lehet, kezelést követően kialakult choriocarcinoma esetét azonban leírták.

A laquinimod új immunmoduláns, még nincsenek vele hosszú távú tapasztalatok, de mellékhatásprofilja kedvező. Gyógyszerkölsönhatások a májfunkciókban okozhatnak zavart. BG0012-t, dimetilfumarátot, második generációs fumarásvésztert évtizedek óta alkalmaznak psoriasisban. A mellékhatások tolerálhatók, enyhének minősülnek: kipirulás, fejfájás, émelygés említhető.

Az evidenciákon alapuló immunmoduláns, immunszuppresszív SM-kezelés lehetőségeit az 1. táblázatban összegeztük. A készítmények csak a relapsus-remisszióval jellemezhető kórformákban bi-

*A készítmények csak a relapsus-remisszióval jellemezhető kórformákban bizonyultak hatásosnak.*

## 1. táblázat. Hatékony kezelések a relapsusok csökkentésére és a funkciókárosodás késleltetésére sclerosis multiplexben

Kezelés	Indikáció (SM kórforma)	Alkalmazásmód	Gyakoriság	Ajánlott tesztek
<i>Immunmoduláló kezelés</i>				
Interferon-béta-1b (Betaferon, Extavia)*	relapsus-remisszió, szekunder progresszív forma még relapsussal klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	250 µg sc.	másnaponta egyszer	májfunkció, rutin hematológia
Interferon-béta-1a (Avonex)*	relapsus-remisszió klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	30 µg im.	hetente egyszer	májfunkció, rutin hematológia
Interferon-béta-1a (Rebif)*	relapsus-remisszió	44 µg sc.	hetente 3×1	májfunkció, rutin hematológia
Glatiramer-acetát (Copaxone)*	relapsus-remisszió, klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	20 mg sc.	naponta egyszer	májfunkció, rutin hematológia
Natalizumab (Tysabri)**	relapsus-remisszió, rapidan progrediáló relapsus-remisszió kórforma interferon bétára vagy glatiramer-acetátra nem megfelelően reagálók csak monoterápiában alkalmazható	300 mg iv.	négyhetente egyszer	kontrasztos agyi MRI a kezelés megkezdése előtt PML-re utaló tünetek esetén kontroll-MR-, liquorvizsgálat JC-vírus-tesztre
Fingolimod (Gilenya)***	relapsus-remisszió	0,5 mg per os	naponta	májfunkció, rutin hematológia, a terápia megkezdésekor EKG-monitor, maculaedema, bőrgyógyászati
<i>Immunszuppresszív kezelés</i>				
Mitoxantron (Onkotrone)**	progrediáló relapsus-remisszió, relapsus-progresszív, szekunder progresszív	12 mg/m <sup>2</sup> /iv kumulatív dózis az élet során 140 mg/m <sup>2</sup>	háromhavonta	a terápia megkezdése előtt balkamra-funkció ejekciós frakció vizsgálata, EF <50%, terápia kontraindikált ejekciós frakció és rutin hematológiai paraméterek vizsgálata minden kezelés előtt
Cladribin***	relapsus-remisszió	teljes dózis 3,5 mg/ ttkg per os	négy-öt napos ciklusokban maximum 8-20 nap/év	májfunkció, rutin hematológia

\*Első vonalban választható.

\*\*Második vonalban választható.

\*\*\*Törzskönyvezés folyamatban.

zonyultak hatásosnak, primer progresszív vagy szekunder progresszív kórformában tüneti kezeléssel érhetünk el javulást napjainkban. Egyes immunszuppresszívumok és monoklonális ellenanyagok hatását primer progresszív kórformában is vizsgálják. Jelenleg nem eldöntött kérdés, hogy a kórleflyás módosítását célzó terápia indításakor célszerűbb-e biztonságosabb, de kevésbé hatékony kezeléssel kezdeni, és csak akkor váltani a több mellékhatással járó, effektívebb kezelésre, ha a terápiás válasz nem kielégítő, vagy érdemes inkább a nagyobb mellékhatással járó, de hatékonyabb indukciós terápiával kezdeni a patológias folyamatok megállítására céljából

(35). Az SM kezelésében megjelenő új gyógyszerek egy-három évig tartó kontrollált vizsgálatainak eredményei nem tudnak választ adni arra, hogy hosszú kezelési évek alatt, több százezer beteg esetében is olyan biztonságosnak bizonyulnak-e, mint a közel húsz éve, igen nagyszámú beteg kezelésében alkalmazott és „bizonyított” interferon-béta és glatiramer acetát (33, 34, 38). Az új kezelési stratégiák kialakításával a leghatékonyabb – a bizonyítékon alapuló orvoslás mellett – az egyre inkább személyre szabott orvoslás lehetősége lesz. Az igen aktív gyuladás markánsabb kezelést igényel, de benignus kórforma esetén a főlegesen alkalmazott, súlyos mel-

lékhatások rizikójával járó kezelés indokolatlan terhet és költséget ró mind a betegre, mind az egészségügyre. Mindaddig, amíg nincsenek olyan biológiai (gerincvíz, szérum) markerek, amelyekkel az autoimmun gyulladás, illetve a primer oligodendro-

glia-apoptózison alapuló SM-altípusok elkülöníthetők, addig az alcsoportok optimális kezelése kihívást jelent mind a beteg, mind a kezelőorvos szempontjából (15, 39). Ezért az SM-betegek gondozása a kezelésre felkészült centrumokban indokolt.

## Irodalom

- Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad county, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46:206-9.
- Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 2000;123:308-17.
- Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17:38-44.
- Lassmann H. Multiple sclerosis: is there neurodegeneration independent from inflammation? *J Neurol Sci* 2007;259:3-6.
- Komoly S. Experimental demyelination caused by primary oligodendrocyte dystrophy. Regional distribution of the lesions in the nervous system of mice brain. *Ideggyogy Sz* 2005;58:40-3.
- Benesová Y, Vasku A, Novotná H, Litzman J, Stourac P, Beránek M, et al. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:316-22.
- Rajda C, Bencsik K, Seres E, Jonasdóttir A, Foltyniec T, Sawcer S, et al. A genome-wide screen for association in Hungarian multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003;143:84-7.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study. *N Engl J Med* 2007;357:851-62.
- De Jager PL. Identifying patient subtypes in multiple sclerosis and tailoring immunotherapy: challenges for the future. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:369-77.
- Illés Z. Sclerosis multiplex és autoimmunítás az ezredfordulón. Pécs: PTE Neurológiai Klinika; 2003.
- Csépány T, Illés Zs. Klinikai neuroimmunológia. Kaposvár: Matyus-BENTEN kiadó; 2005.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended Diagnostic Criteria for MS. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840-46.
- Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Mult Scler* 2008;14:719-27.
- Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: How do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 2009;65:239-48.
- Vécsei L, Komoly S (szerk.). Sclerosis multiplex. Szekszárd: Therapia kiadó; 2003.
- Csépány T, Mezei Z, Csiba L. Immunomoduláns kezeléssel szerzett tapasztalatok és ajánlások sclerosis multiplexben. *Orvostudományi Értesítő* 2009;82:74-8.
- Rammohan KV, Shoemaker J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology* 2010;74:S47-S53.
- Syc S, Schiess N. Emerging Therapies for Multiple Sclerosis Update on Current Clinical Trials. *Int J MS Care* 2010;12:17-22.
- Freedman M. 'Time is brain' also in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1133-4.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
- Gilmore CP, Cottrell DA, Scolding NJ, Wingerchuk DM, Weinschenker BG, Boggild M. A window of opportunity for no treatment in early multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis* 2010;16:756-9.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
- Stüve O, Marra CM, Cravens PD, Singh MP, Hu W, Lovett-Racke A, et al. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions. *Arch Neurol* 2007;64:169-76.
- Rajda C, Bencsik K, Vécsei L. Magyarországi Sclerosis Multiplex Centrumok Orvosi Tanácsadó Testület tagjai. A natalizumab alkalmazása sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2008;61:204-8.
- Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: Mechanisms of action. *Neurology* 2010;74:S31-S40.
- Tan CS, Korolnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
- Kappos L, Radue E-M, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416-26.
- Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010;16:342-50.
- Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, et al. Investigators of the 16-Year Long-Term Follow-Up Study. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2010;74:1877-85.
- De Jager PL. Review: Identifying patient subtypes in multiple sclerosis and tailoring immunotherapy: challenges for the future. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2009;2:369-77.
- Pascual AM, Téllez N, Boscá I, Mallada J, Belenguier A, Abellán I, et al. Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required. *Mult Scler* 2009;15:1303-10.
- Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 2004;18:1476-81.
- Johnson KP. Risks vs benefits of glatiramer acetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:153-72.
- Simó M. Therapy of multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacol Hung* 2009;11:23-6.



## ERRÁTUM

CSÉPÁNY TÜNDE. A SCLEROSIS MULTIPLEX KEZELÉSE NAPJAINKBAN.  
LAM 2011;21(2):97–103.

A LAM 2011. februári számában megjelent közleményben, a szerkesztőség hibájából tévesen, értelemzavaró módon jelent meg az angol összefoglaló harmadik mondata (dőlttel látható a hibás szó):

“Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune and degenerative disorder. In the past decades, the introduction of parenteral immunomodulatory therapies brought significant progress. These agents *increase* the number of relapses (shubs) by about 30%, and some of them has been shown to halter the accumulation of neurological symptoms and the development of disability.”

A harmadik mondat helyesen:

“These agents *decrease* the number of relapses (shubs) by about 30%, and some of them has been shown to halter the accumulation of neurological symptoms and the development of disability.”

A hibáért olvasóink és a szerző elnézését kéri a szerkesztőség.