

A SCLEROSIS MULTIPLEX GYÓGYÍTÁSI LEHETŐSÉGEI NAPJAINKBAN

Csépány Tünde dr.

Debreceni Egyetem KK,
Neurológiai Tanszék,
Debrecen



A cikk online változata
megtekinthető a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldal).

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer autoimmun gyulladáso-
s betegsége, ami a fiatal felnőttekben kialakuló neurológiai fogyatékos-
ság leggyakoribb oka. Hazánkban kb. 8000 SM-beteg él. Klinikai, ra-
diológiai és patológiai heterogenitás jellemzi. Terápiája drámaian meg-
változott az elmúlt évtizedben, jelentős a haladás a shubokban zajló
formák kezelésében. Összefoglaljuk a jelenleg rendelkezésre álló, va-
lamint közeljövőben elérhető, betegséget befolyásoló kezelések stra-
tégiáját.

A sclerosis multiplex (SM) többnyire fiatal fel-
nőtkorban kezdődő, a központi idegrendszer
demyelinisatióval és axonális károsodással já-
ró krónikus, gyulladáso-
s betegsége. Kórlefo-
lyását, klinikai, radiológiai, genetikai és pato-
lógiai jellegzetességeit heterogenitás jellemzi.
A legtöbb esetben, kezdetben shubokban zaj-
lik, amit relapszussal-remisszióval járó (RR)
kórformaként különítünk el (RRMS). Később
általában egyenletesen súlyosbodó tünetekkel
jellemezhető, szekunder progresszív (SP) lefo-
lyás követi. Az esetek kb. 10-15%-ában kez-
dettől fogva progresszív a kórlefo-
lyás, ún. pri-
mer progresszív SM (PPSM) észlelhető. A
kórlefo-
lyás meghatározása esszenciális felté-
tele a megfelelő kezelés választásának. Ha-
zánkban kb. 8000 SM-beteg él (1).

A biztos SM diagnózis felállításának tartama
az első SM-re gyanús eseménytől számítva
egyénre szabott. Igazolni kell a betegség kró-
nikus fennállását (időbeli disszemináció) és a
gyulladás több gócos (térbeli disszemináció)
jellegzetességét. Az anamnézis, a tüneti kép,
a kórlefo-
lyás és az MRI-felvételen látható gó-
cok mellett a liquorvizsgálat és a kiváltott po-
tenciál vizsgálatok is fontos diagnosztikai
adatokat szolgáltatnak. Az első klinikai ese-
mény, az első shub, amit klinikailag izolált
szindrómaként (CIS) definiálunk, lehet
egyetlen tünet. Ilyen SM-re gyanús tünet az
egyoldali homályos látás, látáscsökkenés
(opticus neuritis), a kettős látás (agytörzsi
góc) és a járászavar (spinalis góc, myelitis). A
gyanús tünet még nem jelent SM diagnózist.
A 2001-ben felállított McDonald- kritérium-

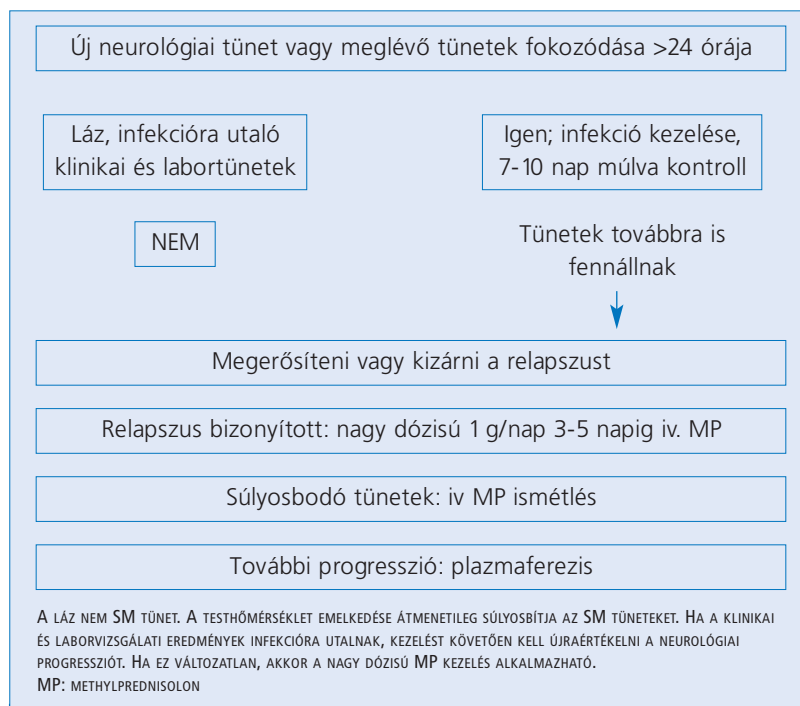
rendszer szerinti korai diagnózishoz legalább
két különböző időben készült MRI-felvétel
precíz összehasonlíthatóságára van szükség.
A kritériumrendszer utolsó, 2010-ben végzett
módosítása szerint azonban vannak olyan
esetek, amikor klinikailag izolált szindróma
esetén is, egyetlen MRI-vizsgálat eredménye
alapján felállítható a diagnózis és a betegség
immunmoduláló szerekkel történő kezelésé-
nek megkezdése már ekkor indokolt lehet (2,
3). Ebben a korai szakaszban igen fontos,
hogy az MRI-vizsgálat standardizált módon
készüljön.

KEZELÉS

Bár egyértelműen drámai a fejlődés az SM
kezelésében az elmúlt 20 évben, de a kórkép
jelenleg is gyógyíthatatlan, és a kórlefo-
lyás módosítása döntően a relapszusok elnyomá-
sát jelenti. Különbséget kell tenni az akut
shub kezelése és a hosszú távú, profilaktikus,
a kórlefo-
lyást módosító bázisterápia, illetve
eszkálációs terápia között. Ugyanilyen fontos
a tüneti kezelés alkalmazása is.

A SHUBOK KEZELÉSE

A kezelési algoritmust relapszusban az 1. áb-
rán tüntettük fel. Nagy dózisú, intravénás kor-
tikoszteroid gyorsítja neurológiai tünetekből
a felépülést. Ha szteroid kezelés mellett sem
indul el javulás, ilyenkor a plazmaferezis lehet
hatékony megoldás. A szteroid lökéskelés
terhesség esetén is alkalmazható.



1. ábra:
Kezelési algoritmus
relapszusban

A SHUBOKBAN ZAJLÓ SCLEROSIS MULTIPLEX KÓRLEFOLYÁS- MÓDOSÍTÓ KEZELÉSE

BÁZISTERÁPIA: ELSŐNEK VÁLASZTHATÓ IMMUNMODULÁNS KÉSZÍTMÉNYEK

Szigorúan ellenőrzött (I. osztályú) vizsgálatok eredményei alapján bebizonyosodott, hogy vannak olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a visszaesések számát és az agykárosodás előrehaladását. Ezek a szerek hatásukat kü-

lönbözőképpen érik el. Egyes gyógyszerek a kóros immunválaszt a normális felé fordítják (immunmodulánsok), míg mások gátolják a myelint pusztító T-sejtek vagy az antitestet termelő B-sejtek működését (immunszuppresszió). Ez azonban a szervezetet védő T-sejtek számának csökkenését is maga után vonhatja, ami által megnövekedhet a szokatlan fertőzések kialakulásának a kockázata (2). A shubokban zajló SM bázisterápiájának elsőként választandó szereit közé tartoznak:

- különböző interferon-béta készítmények (IFNB):
 - IFNB-1a (hetente egyszer 30 µg im.),
 - IFNB-1a (hetente háromszor 22 µg vagy 44 µg sc.),
 - IFNB-1b (250 µg sc. másnaponta);
 - és a glatiramer-acetát (naponta 20 mg sc.).
- 1996-ban vezették be Magyarországon az első immunmoduláns kezelést – az IFNB-1b-t. A terápiára a várólistán évekig elfoglalt hely alapján korlátozott számban, 1997-ben alig több mint 300-an kaptak jogosultságot az aktív RRSM betegekből. 2007 óta várólista nélkül valamennyi kezelést igénylő beteg számára elérhetővé vált ez a kezelési mód, az Országos Egészségügyi Pénztár 100 százalékos támogatásával. Az interferon-készítményeket és a glatiramer-acetátot (GA) a betegek öninjekciózás formában éveken át alkalmazzák. A hatékonyságuk hasonló: megközelítőleg egyharmaddal csökkentik a visszaesések számát, és mérséklik a betegség következtében kialakuló agykárosodás progresszióját shu-

1. táblázat:

Jóváhagyott kórlefo-
lyásra ható immu-
moduláns, immu-
szuppresszív készit-
mények sclerosis
multiplexben

HATÓANYAG	GYÓGYSZER	JÓVÁHAGYÁS (FDA/EMA)	OEP TÁMOGATÁS	BEADÁS	DÓZIS	GYAKORISÁG
ELSŐ VONALBAN						
IFN β-1b	Betaferon®	1993/1995	1996	sc.	8 MIU	másodnaponta
	Extavia®	2009/2008	2010		250 µg	
IFN β-1a	Avonex®	1996/1997	2001	im.	30 µg	hetente 1x
IFN β-1a	Rebif®	2002/1998	2001	sc.	44 µg	hetente 3x
Glatiramer acetát	Copaxone®	1997/2000	2001	sc.	20 mg	naponta
Teriflunomid	Aubagio®	2012/2013	–	per os	14 mg	naponta 1x
Dimetil-fumarát	Tecfidera®	2013/2014	2014	per os	240 mg	naponta 2x
Alemtuzumab	Lemtrada®	–/2013	–	iv.	12 mg/nap	első évben 5 nap, második évben 3 napig
MÁSODIK VONALBAN						
Natalizumab	Tysabri®	2006/2007	2010	iv.	300 mg	havonta 1x
Fingolimod	Gilenya®	2010/2011	2014	per os	0,5 mg	naponta
Mitoxantron	Oncotrone®	2000/–	2000	iv.	12 mg/m ²	3 havonta 1x

TÖRZSKÖNYVEZŐ GYÓGYSZERHATÓSÁGOK – EGYESÜLT ÁLLAMOKBAN FDA: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), EURÓPÁBAN EMA: EUROPEAN MEDICINES AGENCY.
SC.: SZUBKUTÁN, IM.: INTRAMUSZKULÁRIS, IV. INTRAVÉNÁS

bokkal zajló betegség fázisában. Az injekciók beadásának módja és gyakorisága különbözik (1. táblázat). Napjainkra, 16-20 év tapasztalata igazolja, hogy ezek a készítmények (ún. első vonalban választható öninjekciók, „első generációs” vagy A,B,C,R vagy bázisterápia) – a már ismert mellékhatásokon túl – veszéllyel, súlyos betegség kialakulásával hosszú távon sem járnak, az élettartamot meghosszabbítják. Az immunmodulációs bázisterápiát legkésőbb akkor kell megkezdeni, ha a megelőző 2 évben legalább két, funkcionálisan releváns shub lépett fel. Az immunmoduláns készítmények a már kialakult tüneteken javítani nem tudnak, de az újabb tünetek és shubok kialakulását megakadályozhatják. Egyelőre nincsenek olyan tesztek, amelyek segíthetnének megjósolni a választott kezelés egyénre szabott hatékonyságát. A betegek rendszeres kontrollja során dől el, hogy a választott készítmény jó hatású vagy sem. Az ellenőrzés a klinikai állapot mellett MRI-vizsgálati kontrollt is igényelhet. A kezelést addig folytatják, amíg tartós progresszió nem észlelhető.

A szubkután adagolású immunmoduláns gyógyszerek lokális mellékhatásai (bőrpír, fájdalom, duzzanat, lipoatrófia) általában tolerálhatók. Az interferon készítmények esetén hőemelkedés, izomfájdalom, fáradtság, gyengeségérzés, hidegrázás, fejfájás, testsúlycsökkenés fordulhatnak elő. Az említett mellékhatások a kezelés első három hónapja után általában enyhülnek, ezért a krónikus adagolás mellett jelentkező láz esetén infekciós gócot kell keresni. Az immunmoduláló gyógyszerek közül a GA jól tolerálható, a legtöbben ezt a készítményt választják. Jelenleg több mint 3000 beteget kezelnek Magyarországon immunmoduláns készítménnyel. A gyógyszereket több mint 30 SM centrumban írhatják fel.

ESZKALÁCIÓS TERÁPIA

MÁSODVONALBAN VÁLASZTHATÓ KÉSZÍTMÉNYEK A SHUBOKBAN ZAJLÓ SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

Az SM kezelésében jelenleg alkalmazott stratégia az eszkaláció: indítás a legbiztonságosabb és kevésbé hatékony kezeléssel, és hatástalanság esetén váltás a hatékonyabb, de nagyobb kockázattal járó terápiákra. Azokban az esetekben, amikor a körlefelvétel nagyon aktív vagy a betegség az immunmoduláns bázisterápia ellenére tartósan aktív, három szer alkalmazható jelenleg:

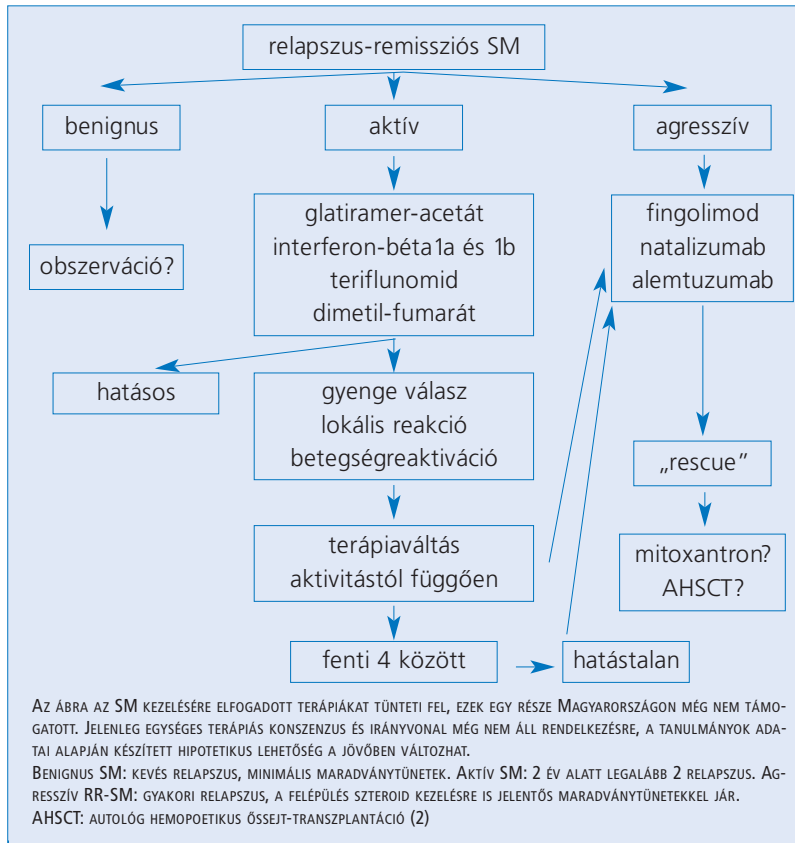
- natalizumab (havonta 300 mg iv.),
- fingolimod (naponta 0,5 mg per os),
- mitoxantron (háromhavonta 12 mg/m² iv.).

A jelentős klinikai aktivitás kritériuma, hogy az előző évben bázisterápia alatt legalább egy shub legyen, és fehérállományi léziói is megfeleljenek az MRI kritériumoknak.

A natalizumab rekombináns humanizált monoklonális antitest, amely a fehérvérsejteken lévő integrinek alfa-4 alegységéhez (VLA-4) kötődik, és ezáltal gátolja a limfociták bejutását az agyba. A shub-ráta közel 70%-kal, a mozgáskorlátozottság-fokozódás kockázata több mint 40%-kal csökken. A bázisterápiákhoz viszonyított kifejezettebb hatást ellensúlyozzák a John–Cunningham- (JC-) vírus által kiváltott progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) súlyos esetei: 2004 óta világszerte több mint 125 800 natalizumabbal kezelt beteg között 474 PML-eset fordult elő (2014. május 31-ig). A PML kockázata egyénileg változó, különböző tényezők befolyásolják. Nagyobb a kockázat, ha az egyén a natalizumabot több mint 2 éve kapja, és/vagy előzőleg immunszuppresszív gyógyszerrel kezelték, illetve a szérumban JC-vírus elleni antitestek mutathatók ki.

Több vizsgálatban kimutatták, hogy a natalizumab terápia befejezése után, átlagosan 4-6 hónap elteltével növekedhet a betegség aktivitása (3–5).

A fingolimodot 2011 tavaszán engedélyezték az Európai Unióban a nagyon aktív, shubokban zajló sclerosis multiplex orális kezelésére. Immunszuppresszív hatását az immunsejtek működésért felelős felszínen elhelyezkedő szfingozin-1-foszfát receptorhoz (SP1-R) kötődve fejt ki, amely által az immunsejtek száma a keringésben csökken. A vizsgálatokban a fingolimod az éves shub-rátát kb. felére csökkenti a placebohoz vagy az IFNB-1a-hoz képest; a mozgáskorlátozottság progresszióját is mérsékli. 2012-ben szigorították a biztonságosság monitorozását kardiális mellékhatás miatt. A fingolimod terápia kezdetén és 14 napnál hosszabb megszakítása után az első tabletta bevételekor 6 óra alatt EKG-, valamint a vérnyomás-monitorozást kell végezni. Különösen a bradycardiára és az AV-blokkra kell ügyelni. *Varicella zoster* fertőzésen át nem esett egyéneknél (ellenanyag nem mutatható ki) a kezelés előtt tanácsos a vakcinációt elvégezni. A fingolimod leállítása után – éppúgy, mint a natalizumab leállítása után – a betegség gyorsan reaktiválódhat, akár fokozott gyulladáshoz vezető aktivitás (rebound) is kialakulhat.



2. ábra:
Kezelési algoritmus
relapszáló-remittáló
SM-ben (RR-SM)

Bár terhességben egyik immunmoduláns vagy immunszuppresszív kezelés sem adható, a fingolimod kezelés lehetséges magzatkárosító hatás miatt adását a terhesség tervezése előtt fel kell függeszteni (6–8).

A fingolimodot a natalizumabhoz hasonlóan csak kivételes esetekben lehet használni az SM kezdeti kezelésében, pl. gyorsan progresszív, súlyos relapszáló-remittáló lefolyású SM esetén, amelyben legalább két shub zajlik egy év alatt a mozgáskorlátozottság progressziójával és legalább egy, gadolíniumot tartalmazó vagy a T2-léziók szignifikáns növekedése látható a nem sokkal korábban elvégzett MR-vizsgálathoz képest.

Az új, hatékony szerek bevezetésével későbbre toródik az öninjekciós készítmények mellett is igen aktív betegségben 2000 óta „rescue” kezelésként alkalmazott mitoxantron javallata. Kontrollált (II., III. osztályú) vizsgálatok igazolták, hogy csökkenti az SM aktivitását és lassítja a tüneti progressziót is. Összadózisát biztonságosság érdekében 120-140 mg/m² maximumra kalkulálták.

A citosztatikumokra jellemző mellékhatások mellett (infekciók, menstruációs zavar, hányinger, leukopenia) később derült fény a kezeléshez köthető akut myeloid leukémia kifejlődésére, amelynek rizikóját 1-2%-ra becsülik. Kardiotoxikus, így a háromhavonta adott 12

mg/m² iv. dózis előtt is tanácsos echokardiográfiai kontrollt végezni.

Az eskalációs sorban végül az előbb felsorolt a szokásos kezelési lehetőségek mellett is aktív, nem reagáló betegek esetén, amikor még relapszusok dominálják a klinikai képet, szóba jöhet a hemopoetikus össejtkezelés végzése olyan intézményben, ahol elfogadható a morbiditás és csekély a mortalitás.

SCLEROSIS MULTIPLEX ÚJABB GYÓGYSZEREI

A hullámzó lefolyású sclerosis multiplex kezelése bővült az interferonok és GA mellett szintén elsőnek választható új készítményekkel. A per os adagolású teriflunomid az interferonokhoz hasonló mértékben, a dimetil-fumarát közel 50%-kal csökkenti a fellépő relapszusok gyakoriságát, és mind a két szer mérsékli a rokkantság kialakulását. A citotoxikus hatású újabb monoklonális ellenanyag, az alemtuzumab az interferonokhoz képest jelentősen csökkenti a relapszus és a progresszió kockázatát és növeli a betegség-aktivitás mentes betegek számát. Bár az újabb készítmények adagolása kényelmesebb, de a tapasztalat a hosszú távú adagoláshoz kapcsolható potenciális mellékhatásról kevesebb, mint az öninjekciós készítményeké (2). A terápiák bővítése az egyénre szabott kezelésválasztást erősíti, de csak az RRSM formákban. A kezelési algoritmust a 2. ábrán összegeztük.

A SZEKUNDER ÉS PRIMER PROGRESSZÍV SCLEROSIS MULTIPLEX KEZELÉSE

Az SM késői, progresszív stádiumában az immunszuppresszív és immunmoduláns kezelések meggyőző hatását igazolni nem sikerült. Ekkor már a gyulladáshoz kapcsolódó mechanizmusokkal szemben a neurodegeneratív mechanizmusok dominálnak. Ezért ebben a stádiumban a tüneti kezelésre kell helyezni a hangsúlyt. Az IFNB még hatásos lehet a shubokban zajló és a szekunder krónikus SM közötti átmeneti fázisban, ha klinikailag és/vagy az MR-felvételek alapján gyulladáshoz kapcsolódó aktivitásra utaló jelek láthatók. A mitoxantron a szekunder progresszív SM kezelésére engedélyezték. A primer progresszív SM-nek jelenleg nincs engedélyezett bázisterápiája.



TÜNETI KEZELÉS

Nincs két egyforma szklerózis multiplexes beteg, hiszen a tünetek egyénenként változnak. Egyik beteget a látászavara, a másikat a járászavara korlátozza. Igazolódott, hogy egy új káliumcsatorna-blokkoló 4-aminopiridin javítja az axonális ingerületvezetést, és ezáltal az izomerőt demyelinisatiós betegségekben. 2011 óta engedélyezett orális formája, a fampridin az esetek egyharmadánál, kb. 20%-kal javítja a járászavart (9). 2009 óta eseti beszámolók vannak arra, hogy az alapbetegség kezelését célzó felszabadító műtétek („liberációs műtét”) a közérzetet javítják, a fejfájást mérséklék. A kontrollált vizsgálatok alapján

Zamboni teóriáját megerősíteni nem sikerült: SM-ben a krónikus cerebroszpinális vénás elégtelenség (CCSVI) perkután vénaplasztikával történő kezelés hatékonysága nem igazolható (10).

ÖSSZEFOGLALÁS

A sclerosis multiplex változatos kórkép. 2010 óta bővülő, egyre szelektívebb hatású terápiák választásakor a hatékonyság mellett mérlegelni kell a biztonságosságot, a tolerabilitást, rendszeres alkalmazást hosszú távon. Megfelelő monitorozással a kockázat mérsékelhető, és megfelelő indikációban a hatékonyság felülírhatja a kockázatot.

IRODALOM

Az irodalom a www.olo.hu weboldalon megtalálható.