



ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Αναδυόμενες και υπάρχουσες φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στην αρχή της τρίτης δεκαετίας του 21ου αιώνα για την Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (Π.Σ.) ή Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ) με την παλαιότερη ορολογία αποτελεί τη συνηθέστερη απομυελινωτική νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η οποία προσβάλλει ασθενείς ολόκληρου του ηλικιακού φάσματος, με αιχμή την παραγωγική αλλά και αναπαραγωγική ηλικία των 30 ετών. Αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη, ανοσομεσολαβούμενη, απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική νόσο του ΚΝΣ, στην οποία προσβάλλεται η μυελίνη που συνιστά το εξωτερικό «μυελινοειδές» περίβλημα των νευρώνων, με τελικό αποτέλεσμα την εκφύλιση των νευρώνων και νευραξόνων, την καταστροφή των συνάψεων και την απώλεια εγκεφαλικού όγκου. Η Π.Σ. αφορά 2,5 εκατομμύρια άτομα ανά τον κόσμο και 14.000 με 20.000 περίπου Ελληνίδες και Έλληνες. Προς το παρόν δεν είναι ιάσιμη, αλλά η διαρκής πρόοδος από τον χώρο της βασικής έρευνας και κυρίως της νευροανοσολογίας, αλλά και της νευροεπικίνησης και των επαυξανόμενων κλινικών μελετών έχει ήδη αποφέρει στο οπλοστάσιο των νευρολόγων 14 θεραπείες εγκεκριμένες από τον Αμερικανικό (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Πολύ τακτικά το οπλοστάσιο αυτό εμπλουτίζεται με νέα φάρμακα, με καινοτόμο πολλές φορές τρόπο δράσης, που στοχεύει σε διαφορετικά σημεία της διαταραγμένης ανοσολογικής απόκρισης αυτών των ασθενών.

ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ

Η νόσος θεωρείται αυτοάνοση, δεδομένου ότι αφορά τη στροφή του ανοσοποιητικού συστήματος κατά της μυελίνης και άλλων στοιχείων του ΚΝΣ, που μπορεί να αναπαραχθεί



ΑΠΟ ΤΗ **ΜΑΡΙΑ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥΛΗ**
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας στο
Τμήμα Απομυελινοτικών Νοσημάτων και υπεύθυνη
του Εργαστηρίου Ανοσογενετικής στην Α' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, ΕΚΠΑ - Αιγινήτειο Νοσοκομείο

επιτυχώς σε μοντέλα πειραματόζων και να μελετηθεί σε αυτά τόσο η παθογένεσή της όσο και πλειάδα δυνητικών θεραπευτικών παραγόντων. Επιπλέον, όπως και όλες οι αυτοάνοσες παθήσεις, σχετίζεται με συγκεκριμένα αλληλία του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC), τα λεγόμενα HLA (Human Leucocyte Antigens). Συγκεκριμένα, στην Ελλάδα, όπως και σε όλους τους καυκασιανούς πληθυσμούς, μελετήσαμε και βρήκαμε ότι το ίδιο αλληλίο, το HLA-DRB1*15:01, είναι πιο συχνό και αυξάνει τον κίνδυνο για νόσηση. Επιπλέον μελετήσαμε και δημοσιεύσαμε από το Ερευνητικό Εργαστήριο Ανοσογενετικής, της Α' Παν/κής Νευρολογικής Κλινικής, ΕΚΠΑ, στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο, και συχνότητες HLA αλληλίων για ειδικές ομάδες και κατηγορίες ασθενών, όπως η παιδική και εφηβική Π.Σ., η οικογενής, η ογκόμορφη κ.λπ. Πέραν του HLA, ειδικός βιοδείκτης για την πιθανότητα προσβολής από τη νόσο, τη βαρύτητα νόσησης, τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά της δεν υπάρχουν. Αναδυόμενος βιοδείκτης είναι τα νευροϊνίδια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του ορού, αλλά χρειάζονται μελέτες ακόμη για την ευρεία και καθημερινή χρήση τους. Για την ακρίβεια, συνδυασμός γενετικών, ανοσολογικών και απεικονιστικών βιοδεικτών, με τη βοήθεια και της Τεχνητής Νοημοσύνης (Artificial Intelligence - AI), πιστεύουμε ότι στο εγγύς μέλλον θα μας δώσουν τη δυνατότητα να γνωρίζουμε τα παραπάνω, και επιπλέον ποιοι ασθενείς και πόσο μπορούν να επωφεληθούν από την κάθε θεραπεία και σε ποια δεδομένη στιγμή, δηλαδή αυτό που λέγεται ιατρική ακριβείας και εξατομικευμένη θεραπεία.

Σε ό,τι αφορά τη διαφοροδιαγνωστική προσπέλαση της Π.Σ., με αντίκτυπο και στη θεραπευτική της, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η εις βάθος μελέτη των απομυελινοτικών νοσημάτων και η διεύρυνση των γνώσεών μας για την παθοφυσιολογία και τη νευροανοσολογία που τα αφορά διεύρυνε τους ορίζοντες και τους θεραπευτικούς στόχους σε πολύ μεγάλο βαθμό. Η ανακάλυψη των αντισωμάτων κατά των υπο-

δοχέων ακουαπορίνης-4 (AQP-4) και κατά της MOG (Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein) ανέδειξε τόσο τη διακριτή φύση πολλών απομυελινοτικών νοσημάτων μεταξύ τους, αλλά και τους κοινούς τους τόπους. Στα άκρα του φάσματος βρίσκονται αφενός η Π.Σ. και αφετέρου η Οπτική Νευρομυελίτιδα ή νόσος του Devic, ενώ ενδιάμεσα βρίσκονται απομυελινοτικά νοσήματα που φέρουν χαρακτηριστικά περισσότερο ή λιγότερο και από τα δύο νοσήματα και αποκαλούνται Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). Ετσι, λοιπόν, ασθενείς που παλαιότερα δεν είχαν καλή θεραπευτική ανταπόκριση αποδείχθηκε εκ των υστέρων με την ανάδειξη των αυτοαντισωμάτων αυτών ότι δεν ανήκαν στο πλαίσιο της τυπικής Π.Σ., αλλά σε άλλη κατηγορία απομυελινοτικού νοσήματος. Αυτό υπερτονίζει τη σημασία της σωστής διαφοροδιαγνωστικής προσπέλασης από την αρχή, αλλά και στη συνέχεια, ώστε ο ασθενής να λαμβάνει τη σωστή αγωγή, πράγμα που γίνεται σε Ειδικά Κέντρα Απομυελινοτικών Νοσημάτων, όπως αυτό του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Αξίζει να αναφέρουμε ότι πρόσφατα το Κέντρο μας έχει επίσημη πιστοποίηση, όπως ανακοινώθηκε και στο ανάλογο ΦΕΚ.

ΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Γενικά οι θεραπείες για την Π.Σ. χωρίζονται σε πρώτης (ιντερφερόνες, οξική γκλατιραμέρη, περιφλουνομίδη, φουμαρικός διμεθυλεστέρας) και δεύτερης γραμμής (φινγκολιμόδη, ναταλιζουμάμπη, αλεμουζουμάμπη) και σε ανοσοτροποποιητικές και ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (κυρίως κυκλοφωσφαμίδη και μιτοξανθρόνη) και χορηγούνται ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής και απεικονιστικής εικόνας είτε κλιμακωτά (πρώτης και στη συνέχεια δεύτερης γραμμής θεραπείες) είτε κατευθείαν ως δόση εφόδου (δεύτερης γραμμής θεραπείες ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες), σε περιπτώσεις επιθετικής μορφής της νόσου.

Οι θεραπείες για την τυπική Π.Σ., αλλά και για τα άλλα απομυελινοτικά νοσήματα κάθε χρόνο αυξάνονται. Πριν από ενάμισι έτος περίπου εγκρίθηκαν και από τον EMA δύο νέες θεραπείες για την Π.Σ. Αφενός η οκρελιζουμάμπη

Η ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΑΦΟΡΑ 2,5 ΕΚΑΤΟΜΜΥΡΙΑ ΑΤΟΜΑ ΑΝΑ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ ΚΑΙ 14.000 ΜΕ 20.000 ΠΕΡΙΠΟΥ ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΕΣ

(ocrelizumab) που έχει ένδειξη για την πρωτοπαθώς προϊούσα Π.Σ. (για πρώτη φορά στην ιστορία της), αλλά και για την υποτροπιάζουσα-υφέσιμη Π.Σ., και αφετέρου η κλαδριβίνη (cladribine) για την ενεργό Π.Σ., με κλινικές υποτροπές ή απεικονιστική επιδείνωση ή γενικά Π.Σ. με ταχεία εξέλιξη που δεν ανταποκρίνεται στις πρώτες γραμμής θεραπείες. Και τα δύο αυτά φάρμακα δυστυχώς ακόμη δεν τιμολογήθηκαν και έτσι δεν αποζημιώνονται από τα ασφαλιστικά ταμεία, με αποτέλεσμα να ζητείται από τους θεράποντες νευρολόγους ειδική άδεια από τον ΕΟΦ για τη χορήγησή τους. Η εμπειρία μας στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο είναι πολύ καλή και για τις δύο φαρμακευτικές ουσίες, αφού ειδικά την οκρελιζουμάμπη, που είναι ενέσιμη και ενδοноσοκομειακή χορήγησης, την έχουμε χορηγήσει σε ικανό αριθμό ασθενών, ως πρώτη προσπάθεια, με καλή ανταπόκριση και χωρίς παρενέργειες -μέχρι στιγμής- από κανέναν ασθενή.

Η σιπονιμόδη (siponimod) είναι νέα φάρμακο που εγκρίθηκε πέρυσι από τον FDA για τη δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου. Για πρώτη φορά υπάρχει ένα φάρμακο και γι' αυτή τη μορφή της νόσου, στην οποία μεταπίπτει το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων με υποτροπιάζουσα-υφέσιμη μορφή μετά από περίπου 10-15 χρόνια. Το φάρμακο είναι συγγενικό της φινγκολιμόδης, που επί δεκαετία πλέον χορηγούμε για την υποτροπιάζουσα-υφέσιμη Π.Σ., ως δεύτερης γραμμής αγωγή, με πολύ καλά αποτελέσματα. Συμπληρωματικά να πούμε ότι η φινγκολιμόδη εγκρίθηκε το 2018 από τον FDA και τον EMA για την παιδική και εφηβική Π.Σ. και είναι το πρώτο φάρμακο, και ειδικά από του στόματος, μετά από διπλή τυφλή μελέτη σε σύγκριση με ιντερφερόνη, που εγκρίνεται γι' αυτή την κατηγορία ασθενών, που μόνο εμπειρικά ελάμβαναν αγωγές πρώτης ή δεύτερης γραμμής μέχρι τότε. Τα μονοκλωνικά αντισώματα (Μ.Α.) είναι οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν τεράστια έκταση χορήγησης τελευταία όχι μόνο για την Π.Σ. και τα άλλα απομυελινοτικά ή αυτοάνοσα νοσήματα, αλλά και για τις κεφαλαλγίες. Στο πεδίο της Π.Σ. δοκιμάζονται Μ.Α. που έχουν ως στόχο π.χ. την IL-6, έναν

μεσολαβητή της φλεγμονής, που πολλά ακούσαμε για αυτήν τώρα, την περίοδο της πανδημίας της νόσου COVID-19, δηλαδή την τοσιλιζουμάμπη (tocilizumab). Παρόμοιο Μ.Α., η σαρταλιζουμάμπη (sartalizumab), δοκιμάζεται για την NMOSD, ενώ θα πρέπει να τονίσουμε ότι χρόνια τώρα για τη θεραπευτική της Π.Σ. χρησιμοποιείται, εκτός τυπικών ενδείξεων (off-label), η ριτουξιμάμπη (Rituximab), το πρώτο κατά σειρά Μ.Α. που στοχεύει τα Β λεμφοκύτταρα, ενώ ακολούθησαν η οκρελιζουμάμπη και η οφατουμουμάμπη - και έπονται και άλλα.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι όλες οι θεραπείες αποσκοπούν στην αναχαίτιση της νόσου και χρήζουν παρακολούθησης από ειδικό νευρολόγο για τις τυχόν παρενέργειες και τη ρύθμιση των αιματολογικών και απεικονιστικών εξετάσεων, την έγκαιρη αλλαγή αγωγής όταν είναι αναγκαίο ώστε να μη χάνεται πολύτιμος χρόνος, αλλά και για τη γενικότερη ψυχολογική και κοινωνική στήριξη του ασθενούς με μία χρόνια νόσο όπως η Π.Σ.

Πέραν των προαναφερθέντων ουσιών, μεγάλη πρόοδο έχουν κάνει οι μελέτες που αφορούν στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών και μεσεγχυματικών κυττάρων, που ήδη εφαρμόζεται σε πολλά ειδικά κέντρα της Ευρώπης και της Αμερικής. Διαρκώς βελτιούμενες αυτές οι παρεμβάσεις, φαίνεται στο μέλλον να καταλαμβάνουν μεγάλο μερίδιο από τα θεραπευτικά μέσα για τη νόσο.

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι υπάρχουν φάρμακα για τα πολλαπλά συμπτώματά της (κόπωση, αγχώδεις εκδηλώσεις, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, διαταραχές κόστης και ορθού, σεξουαλικές διαταραχές), ενώ εσχάτως μεγάλη σημασία δίνεται στη γνωσιακή αποκατάσταση των ασθενών, που πολύ πρώιμα στην πορεία της νόσου παρουσιάζουν διαταραχές μνήμης, συγκέντρωσης και προσοχής, αλλά και σύγχυση ή, σπάνια, εικόνα βαριάς νευροεφφρολιστικής νόσου, στα τελικά στάδια.

Πολλές βιταμίνες, αντιοξειδωτικά, φαρμακευτικό έλαιο κάνναβης και άλλες διατροφικές προτάσεις υπάρχουν για την Π.Σ. Μεγάλο και βασικό ρόλο διαδραματίζουν ο έλεγχος του στρες, η οικογενειακή στήριξη και η καλή σχέση γιατρού-ασθενούς.