

Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες στη σκλήρυνση κατά πλάκας

Ελισάβετ Ανδρεάδου

Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι το πιο συχνό απομυελινωτικό νόσημα του κεντρικού νευρικού συστήματος και θεωρείται αυτοάνοσης αιτιολογίας. Δεδομένου ότι οι ανοσοτροποποιητικές θεραπείες έχουν μερική αποτελεσματικότητα, η ανοσοκαταστολή αποτελεί θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα ανοσοτροποποιητικά. Τα χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά είναι η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η μυκοφαινολάτη, η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η ριτουξιμάμπη. Μεταξύ αυτών, μόνο η μιτοξανδρόνη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου. Χορηγείται στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα, τη δευτεροπαθώς προϊούσα και την προϊούσα υποτροπιάζουσα ΣΚΠ που δεν ανταποκρίνονται στα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, ή σε κακοήθεις μορφές της νόσου. Προκαλεί μείωση των υποτροπών, των βλαβών στην μαγνητική τομογραφία και του ρυθμού εξέλιξης της αναπηρίας.

Οι ασθενείς με ραγδαία επιδείνωση και ανθεκτική στη θεραπεία υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη. Η αζαθειοπρίνη θεωρείται πιο ασφαλής από την μιτοξανδρόνη και την κυκλοφωσφαμίδη, δεν χρησιμοποιείται όμως σε ταχέως εξελισσόμενη νόσο. Προκαλεί μείωση των υποτροπών και επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, αλλά λόγω του κινδύνου επιπλοκών από τη μακροχρόνια χορήγηση, συνιστάται μόνο σε ασθενείς με προϊούσα πορεία που δεν μπορούν να λάβουν άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή μετά τη λήψη της μέγιστης επιτρεπόμενης δόσης μιτοξανδρόνης. Η μοφετιλική μυκοφαινολάτη μπορεί να βελτιώσει ή να σταθεροποιήσει τους ασθενείς με ΣΚΠ, είτε σαν εναλλακτική μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ιντερφερόνη β. Η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων αποτελεί θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με επιθετική ή «κακοήθη» ΣΚΠ και μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη περίοδο σταθεροποίησης της νόσου. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην θεραπεία της ΣΚΠ, αλλά η τοξικότητα και οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι περιορίζουν τη χρήση τους σε μικρά χρονικά διαστήματα.

Λέξεις κλειδιά: σκλήρυνση κατά πλάκας, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, μιτοξανδρόνη, κυκλοφωσφαμίδη

Immunosuppressant therapies in multiple sclerosis

Elisabeth Andreadou

1st Department of Neurology, Athens National University, Aeginition Hospital, Athens, Greece

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating autoimmune disease of the central nervous system. Given that MS currently remains incurable and the immunomodulatory therapies do not completely prevent disease progression in most patients, the final option for managing patients who do not respond to immunomodulatory treatment is to use a chemotherapeutic agent. Azathioprine, methotrexate, cyclosporine, mycophenolate mofetil, mitoxantrone, cyclophosphamide and rituximab are the most utilized agents. Mitoxantrone is currently the only chemotherapeutic agent approved for the treatment of worsening relapsing-remitting, secondary progressive and progressive relapsing MS. It decreases relapse rate and progression of disability, and reduces the appearance of new T2 and Gd-enhancing lesions on MRI. Patients with rapidly worsening, treatment-refractory, relapsing-remitting MS might benefit from treatment with intravenous cyclophosphamide. The safety profile of azathioprine appears to be more favorable than the profiles of mitoxantrone or cyclophosphamide but it is not used in rapidly worsening MS. Azathioprine reduces relapses and disease progression during the first 2-3 years, but is reserved for patients with progressive course that cannot tolerate other more potent immunosuppressants or as maintenance treatment after mitoxantrone, because of safety concerns. Mycophenolate Mofetil can improve or stabilize MS patients as an alternative therapy, either in combination with interferon beta or as monotherapy.

Autologous haematopoietic stem cell transplantation could be regarded as a salvage treatment of choice in “malignant” or treatment-refractory, rapidly deteriorating MS and might lead to prolonged periods of stable disease. Although immunosuppressants are an important resource in the treatment of MS, their use is limited by toxicity and potential long-term risk.

Keywords: Multiple sclerosis, immunosuppressive treatment; chemotherapeutic; mitoxantrone; cyclophosphamide.

1. Εισαγωγή

Πολλές ανοσοτροποποιητικές θεραπείες μπορούν να μεταβάλουν εν μέρει την φυσική πορεία της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ)¹. Αντίθετα, η επίδραση των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών στην εξέλιξη των προοδευτικών φαινοτύπων της νόσου είναι μέτρια στην καλύτερη περίπτωση². Με την χρονιότητα της νόσου, η φλεγμονώδης αντίδραση παγιδύεται μέσα στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό³ με το σχηματισμό έκτοπου λεμφικού ιστού εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος που μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαιώνιση της τοπικής φλεγμονής⁴. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είτε δεν έχουν καμία είτε έχουν πολύ περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα στον εγκέφαλο και το ωπτιαίο μυελό, γεγονός που εξηγεί την έλλειψη αποτελεσματικής επίδρασης στην εξέλιξη της νόσου⁵.

Εκτός των ανωτέρω, αποτελεί ακόμη μεγαλύτερη θεραπευτική πρόκληση για το νευρολόγο η αντιμετώπιση ασθενών με κεραυνοβόλο ΣΚΠ ή ραγδαία εξέλιξη με συχνές υποτροπές που οδηγούν σε παρατεταμένη κλινική επιδείνωση παρά τις ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και την επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης. Επιπροσθέτως, αντικείμενο προβληματισμού ως προς την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί και η ύπαρξη αρνητικών προγνωστικών παραγόντων στα αρχικά στάδια ή ακόμη και στην έναρξη της νόσου (Πίν. 1) καθώς και η άτυπη εμφάνιση της νόσου (π.χ. ογκόμορφες βλάβες, πολλές εστίες με σκιαγραφική ενίσχυση). Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η ανοσοκαταστολή, που

μειώνει μη επιλεκτικά κάθε ανοσολογική απόκριση, αποτελεί θεραπευτική επιλογή. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι 50% αυτών των ασθενών ανταποκρίνεται στην πλάσμαφαίρεση⁶.

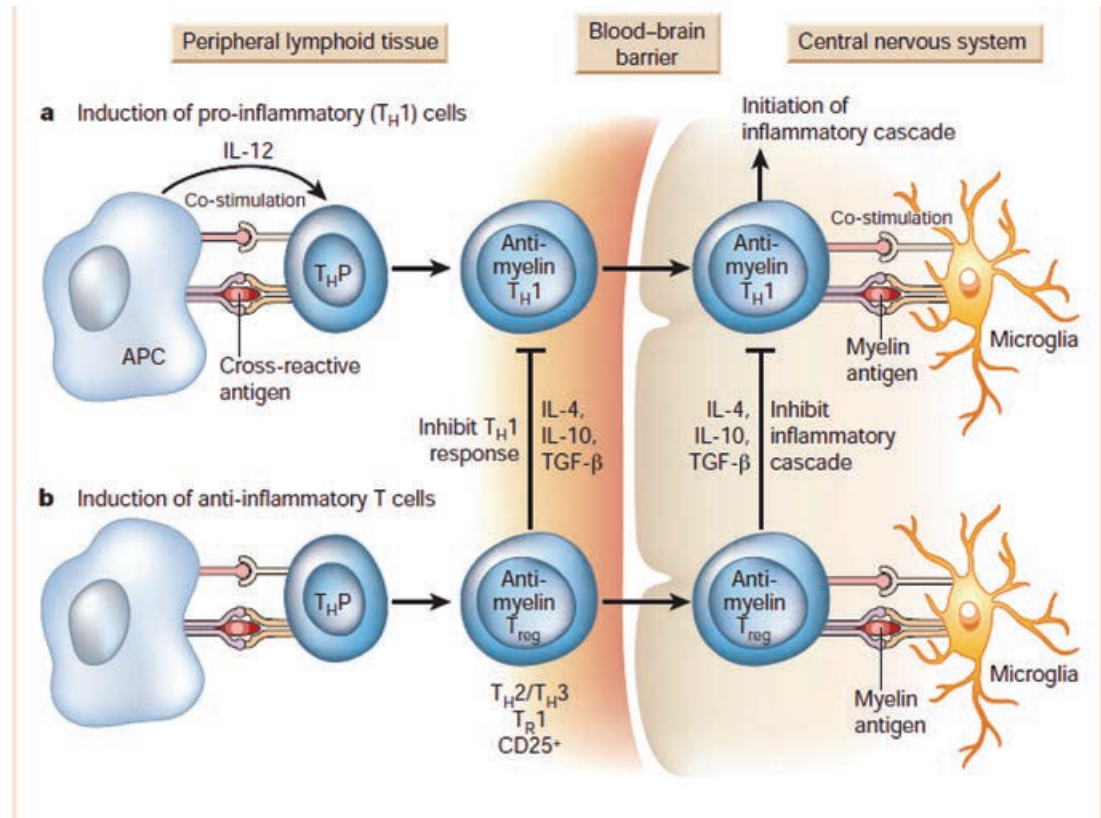
2. Παθογένεια

Οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της ΣΚΠ καθιστούν εύλογη τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες (π.χ. την ικανότητα να αναστέλλουν τα Τ βοηθητικά κύτταρα, τα Β-κύτταρα και τα μακροφάγα).

Η φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) μπορεί να είναι το αποτέλεσμα τόσο της έμφυτης όσο και της προσαρμοστικής ανοσολογικής απάντησης. Στη σκλήρυνση κατά πλάκας το έναυσμα της φλεγμονής στο ΚΝΣ αποτελεί μια προσαρμοστική ανοσολογική αντίδραση εναντίον συστατικών της μυελίνης η οποία χαρακτηρίζεται από περιαγγειακές διηθήσεις από μονοκύτταρα και περιλαμβανόμενα τόσο λεμφοκύτταρα όσο και μακροφάγα τύπου 1. Πρόδρομα Τ-βοηθητικά κύτταρα (THP), τα οποία θεωρείται ότι ενεργοποιούνται από διασταυρούμενες αντιδράσεις αντιγόνα, όπως οι ιοί, στα πλαίσια συνδιεγερτικών μόριων και ιντερλευκίνης-12, οδηγούν στην παραγωγή των Τ-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (TH1) που αντιδρούν με τη μυελίνη. Τα TH1-κύτταρα που στρέφονται κατά της μυελίνης μεταναστεύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου αντιμετωπίζουν εκ νέου αντιγόνα της μυελίνης που παρουσιάζονται από τη μικρογλοία, και επαναδιεγείρονται για να ξεκινήσει μια καταστροφική φλεγμονώδης αλλη-

Πίνακας 1. Πρώιμοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες στη ΣΚΠ

• Πολυεστιακή έναρξη
• Κινητικά, παρεγκεφαλιδικά, σφιγκτηριακά συμπτώματα στην έναρξη
• Βαριά πρώτη ώση
• Μερική αποκατάσταση μετά την 1η ώση
• Σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ 1ης & 2ης υποτροπής
• Μεγάλη συχνότητα υποτροπών τα πρώτα χρόνια
• Συσσώρευση αναπηρίας κατά τα πρώτα χρόνια
• Αυξημένο φορτίο βλαβών στην MRI στην έναρξη της νόσου (αριθμός και όγκος βλαβών, ενισχυόμενες εστίες)



Εικόνα 1. Φλεγμονή και ανοσοολογικοί μηχανισμοί στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Από τους Weiner & Selkoe, Nature 2002-δημοσίευση με άδεια του εκδότη).

a. Η σκλήρυνση κατά πλάκας πιστεύεται ότι προκαλείται από την παραγωγή T-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (TH1) που αντιδρούν με τη μυελίνη και προέρχονται από πρόδρομα T-βοηθητικά κύτταρα (ThP), τα οποία θεωρείται ότι ενεργοποιούνται από διασταυρούμενης αντίδρασης αντιγόνα, όπως οι ιοί, στα πλαίσια συνδεδεμένων μολυσμών και ιντερλευκίνης-12 (IL-12). Τα TH1 κύτταρα που στρέφονται κατά της μυελίνης μεταναστεύουν στο νευρικό σύστημα, όπου θα αντιμετωπίσουν εκ νέου αντιγόνα της μυελίνης που παρουσιάζονται από τη μικρογλοία και επαναδιεγείρονται για να ξεκινήσει μια καταστροφική φλεγμονώδης αλληλεπίδραση.

b. Η ανοσοολογική θεραπεία περιλαμβάνει την παραγωγή των αντιφλεγμονωδών ρυθμιστικών T-κυττάρων (TH2, TH3, TR1, CD25 + κυττάρων) που εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις κυττοκίνες, όπως IL-4, IL-10 και TGF-β, ή μπορεί επίσης να λειτουργήσει δια της επαφής από κύτταρο σε κύτταρο (CD25+ κύτταρα). Αυτά τα ρυθμιστικά κύτταρα εμποδίζουν τις TH1 απαντήσεις στην περιφέρεια ή/και μεταναστεύουν στο ΚΝΣ, όπου διεγείρονται εκ νέου από τα τοπικά κύτταρα της μικρογλοίας και αναστέλλουν ή καταστέλλουν την τοπική φλεγμονώδη αλληλεπίδραση στο ΚΝΣ. Παραγωγή ρυθμιστικών κυττάρων μπορεί να προκληθεί με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της οξικής γλαταραμέρης (Copaxone), της μεταβολής πεπτιδικών συνδέσμων, της χορήγησης αντιγόνων δια του βλεννογόνου και ενώσεων που εμποδίζουν την ταυτόχρονη διέγερση οδών.

TH1: T-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1

ThP: πρόδρομα T-βοηθητικά κύτταρα

IL: ιντερλευκίνη

Treg: ρυθμιστικά T-κύτταρα

TGF-β: μεταμορφούμενος αυξητικός παράγων

λουχία που οδηγεί σε βλάβη του έλυτρου της μυελίνης και του υποκείμενου άξονα (Εικ. 1)⁷. Ενεργοποίηση της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων συμβαίνει στη ΣΚΠ, αλλά είναι δευτερεύουσα σε σχέση με τη διείσδυση των λεμφοκυττάρων. Επομένως, στροφή της ανοσοολογικής απάντησης από τύπου Th1 προς Th2 τύπου αντίδραση μπορεί να είναι ευεργετική στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Πέραν τούτου είναι

σαφές ότι η αποτελεσματική θεραπεία της ΣΚΠ πρέπει να έχει πολλαπλές δράσεις:⁸

- καταστολή των φλεγμονωδών T-κυττάρων
- επαγωγή των ρυθμιστικών T-κυττάρων
- μεταβολή της κυκλοφορίας των κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα
- προστασία των αξόνων και της μυελίνης και
- έλεγχο της έμφυτης ανοσίας

3. Ενδείξεις χορήγησης ανοσοκατασταλτικών και μέθοδοι θεραπευτικών χειρισμών

Δεδομένου ότι η ΣΚΠ παραμένει σήμερα ανίατη και οι ιντερφερόνες, η οξική γλιταριμέργη, η ναταλιζουμάμπη και η φιγκολιμόδη δεν εμποδίζουν πλήρως την εξέλιξη της νόσου, η τελική επιλογή για τη διαχείριση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία είναι η χρήση ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να μειώνουν τη φλεγμονή και κατά συνέπεια τη δευτεροπαθή απώλεια αξόνων-που είναι τουλάχιστον μερικώς εξαρτώμενη από τη φλεγμονή-και επομένως να επηρεάζουν θετικά την κλινική πορεία. Χρησιμοποιούνται πάνω από 30 χρόνια στη ΣΚΠ και υπολογίζεται ότι περίπου 10% των ασθενών λαμβάνει ανοσοκατασταλτικά^{6,9}. Στις μέρες μας αποτελούν θεραπεία 3^{ns} γραμμής. Οι ιντερφερόνες και η οξική γλιταριμέργη θεωρούνται θεραπεία 1^{ns} γραμμής, ενώ η ναταλιζουμάμπη και η φιγκολιμόδη¹ 2^{ns} γραμμής¹⁰.

Υποψήφιοι για ανοσοκατασταλτική αγωγή θεωρούνται:¹⁰

- ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας που παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, δυσανεξία, ή αντοχή στις θεραπείες 1^{ns} και 2^{ns} γραμμής.
- ασθενείς με κεραυνοβόλο ΣΚΠ ή επιθετικές μορφές της νόσου
- ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα και προϊούσα υποτροπιάζουσα μορφή της ΣΚΠ που δεν ανταποκρίνονται στα ανοσοτροποιοτικά.

3.1. Κριτήρια θεραπευτικής ανταπόκρισης

Στην σκλήρυνση κατά πλάκας, ένα φάρμακο δεύτερης γραμμής χρησιμοποιείται όταν παρατηρείται έλλειψη ανταπόκρισης ή δυσανεξία στην προηγούμενη θεραπεία πρώτης γραμμής (Εικ. 2).

3.1.1. Ανταπόκριση στη θεραπεία

Για την εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης στις θεραπείες πρώτης γραμμής, δηλαδή στις ανοσοτροποιοτικές θεραπείες, χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός κλινικών και ακτινολογικών παραμέτρων. Παράμετροι ενδεικτικές δραστηριότητας της νόσου θεωρούνται οι κλινικές υποτροπές, η αύξηση της αναπηρίας και οι νέες βλάβες στην μαγνητική τομογραφία (MRI). Έχει διαπιστωθεί ότι η παρουσία κατά το πρώτο έτος της θεραπείας τουλάχιστον δύο εκ των τριών αυτών παραμέτρων επιτρέπει την αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο κλινικής επιβάρυνσης εντός των επομένων 2 ετών. Ως εκ τούτου, προτείνεται να διενεργείται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου πριν την έναρξη της αγωγής και μετά από 1 χρόνο θεραπείας, ώστε να καθίσταται δυνατή η πρόβλεψη της περαιτέρω ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι ασθενείς

που παρουσιάζουν κλινική δραστηριότητα της νόσου (υποτροπές ή αύξηση της αναπηρίας) και περισσότερες από δύο ενισχυόμενες εστίες στη μαγνητική τομογραφία κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, θεωρείται ότι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής της αγωγής. Σε περίπτωση απουσίας κλινικής δραστηριότητας παρά την ύπαρξη δραστηριότητας στη μαγνητική τομογραφία, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση, και επί εμφάνισης υποτροπών ή αύξησης της αναπηρίας, θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής της θεραπείας (Εικ. 3). Ως εκ τούτου, είναι φανερό ότι επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των ασθενών ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική, τότε δικαιολογείται αλλαγή της αγωγής¹⁰.

3.1.2. Αντοχή στη θεραπεία

Αντοχή στη θεραπεία θεωρείται ότι παρουσιάζουν οι ασθενείς με συχνές ώσεις και συσσώρευση λειτουργικών ελλειμμάτων σε διάστημα 6-12 μηνών παρά τη χορήγηση ανοσορρυθμιστικών θεραπειών και κορτικοειδών ενδοφλεβίως¹¹. Τα φάρμακα που διατίθενται για τη θεραπεία ασθενών με ραγδαία επιδείνωση της ΣΚΠ είναι η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη, ή η ναταλιζουμάμπη. Δεδομένου ότι υπάρχει έλλειψη στοιχείων υπέρ της χρήσης της ναταλιζουμάμπης σε ασθενείς με ραγδαία επιδείνωση της νόσου, οι ασθενείς αυτοί όπως και οι ασθενείς με κεραυνοβόλο ΣΚΠ είναι υποψήφιοι για εντατική ανοσοκαταστολή (Εικ. 2)^{10,11}.

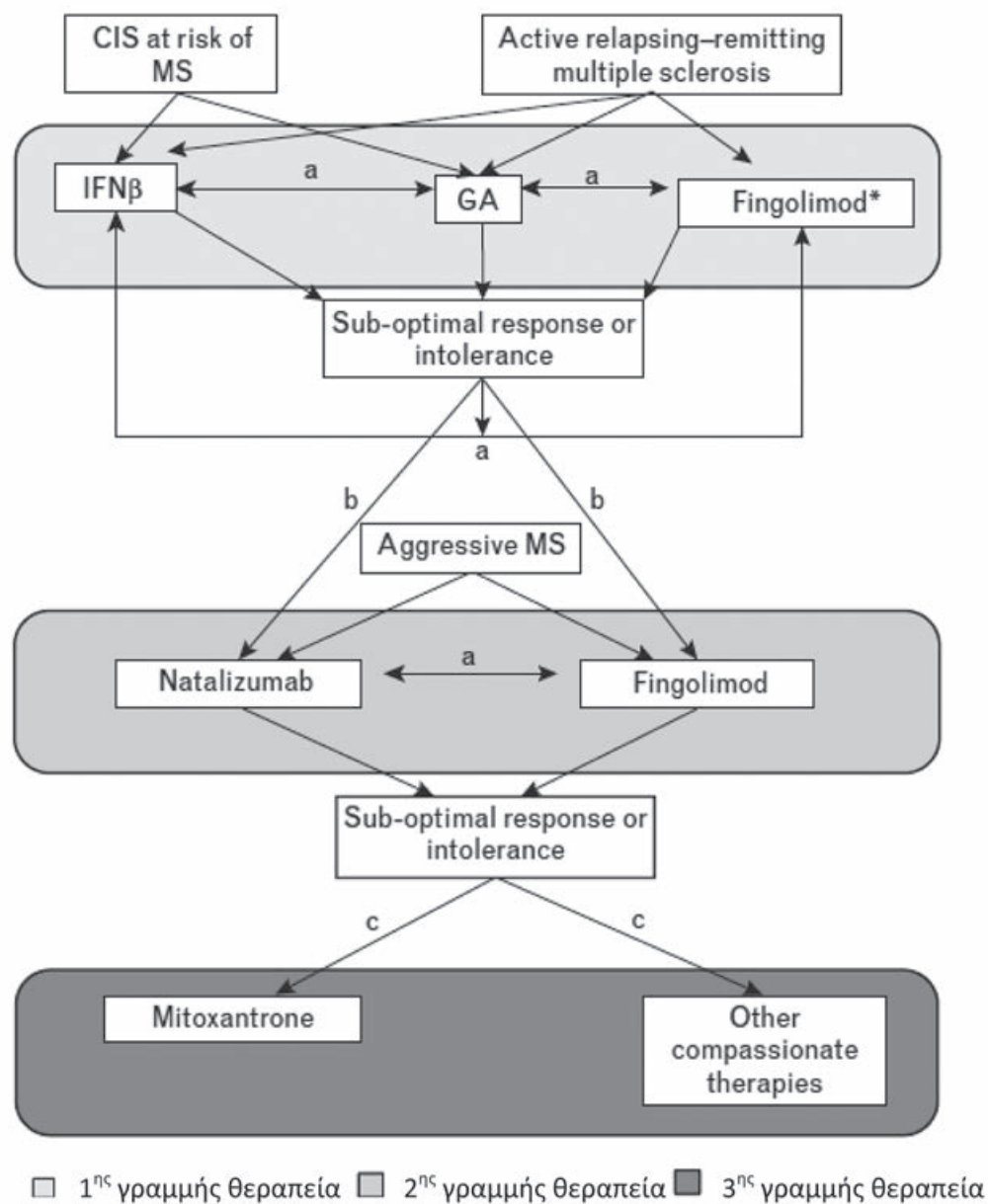
3.2. Μέθοδοι θεραπευτικών χειρισμών

Η αλλαγή της αγωγής περιλαμβάνει θεραπεία της ίδιας κατηγορίας ή κλιμάκωση των επιλογών σε πιο αποτελεσματική κατηγορία. Διακρίνουμε 2 κύριες κατηγορίες θεραπευτικής προσέγγισης στους ασθενείς με ΣΚΠ: Α. Τη θεραπευτική κλιμάκωση και Β. Τη θεραπεία επαγωγής. Εκτός των δύο αυτών κατηγοριών διακρίνουμε και μια τρίτη παρηγορητική, τη θεραπεία διάσωσης.

3.2.1. Θεραπευτική κλιμάκωση

Θεραπευτική κλιμάκωση είναι η μέθοδος κατά την οποία γίνεται έναρξη της θεραπείας με μια αγωγή πρώτης γραμμής και στη συνέχεια, αν υπάρχει ανεπαρκής ανταπόκριση, γίνεται μετάβαση σε πιο δραστήρια αγωγή στην θεραπευτική πυραμίδα, έως ότου η νόσος ελεγχθεί αποτελεσματικά (Εικ. 2). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη λογική της διαδοχικής χρήσης φαρμάκων πιο αποτελεσματικών, που όμως είναι πιο τοξικά και έχει ως απώτερο στόχο τη βελτίωση της ισορροπίας της σχέσης κινδύνου-οφέλους για τον ασθενή. Εν τούτοις απαιτείται προσοχή στους θεραπευτικούς χειρισμούς καθώς η χρήση πιο επιθετικών θεραπειών στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να προκαλέσει πρόωμη εξάντληση των θεραπευτικών επιλογών σε ένα χρόνο νόσημα όπως είναι η ΣΚΠ¹⁰.

1. Η φιγκολιμόδη έχει πάρει έγκριση στις ΗΠΑ σαν θεραπεία 1ης γραμμής



Εικόνα 2. Αλγόριθμος για την θεραπεία του μεμονωμένου κλινικού επεισοδίου με κίνδυνο μετατροπής σε ΣΚΠ και της επιθετικής διαλείπουσας-υποτροπιάζουσας ΣΚΠ.

CIS: μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο; MS: ΣΚΠ; IFNβ: Ιντερφερόνη β; GA: Οξείκη γλιταριμέρη (Από τους Rio et al, *Curr Opin Neurol* 2011-δημοσίευση με άδεια του εκδότη)

3.2.2. Θεραπεία επαγωγής

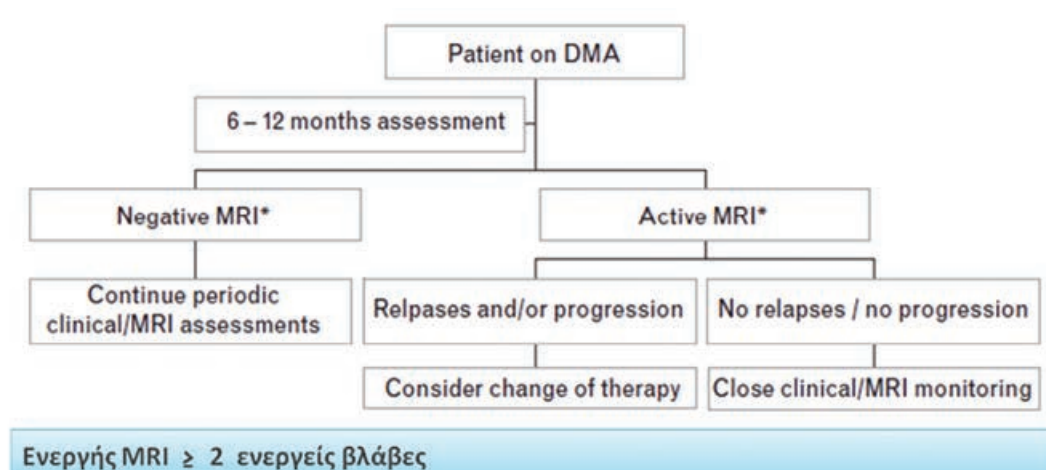
Αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση στη μέθοδο της θεραπευτικής κλιμάκωσης και χρησιμοποιείται σε επιθετικές μορφές της νόσου¹⁰. Είναι σύντομης διάρκειας εντατική ανοσοκαταστολή με στόχο την ταχεία καταπολέμηση της φλεγμονής, την πρόληψη της βλάβης του παρεγχύματος και της διασποράς επιτόπων και συνεπώς την κλινική σταθεροποίηση και κατόπιν συνέχιση της θεραπείας με ανοσορρυθμιστικά.

Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση ενδείκνυται 1) σε

ασθενείς που παρουσιάζουν συχνές υποτροπές ή συνεχή επιδείνωση παρά την θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά 1^{ης} ή 2^{ης} γραμμής και επαναλαμβανόμενες εγχύσεις κορτικοειδών και 2) σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ΣΚΠ¹².

3.2.3. Θεραπεία διάσωσης

Είναι η χρήση φαρμάκων μη εγκεκριμένων για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, όπως εκείνα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία άλλων αυτοάνοσων νοση-



Εικόνα 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τον θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοτροποιοτική (DMA) αγωγή (Από τους Rio et al, Nat Rev Neurol 2009 -δημοσίευση με άδεια του εκδότη).

μάτων (rituximab, alemtuzumab, daclizumab και κυκλοφωσφαμίδη), ή η δημιουργία θεραπευτικών συνδυασμών φαρμάκων εγκεκριμένων ως μονοθεραπεία για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Η επιλογή της θεραπείας διάσωσης εξαρτάται από την εμπειρία και την διακριτική ευχέρεια του νευρολόγου. Η μονοθεραπεία με ένα φάρμακο που δεν έχει εγκριθεί για τη ΣΚΠ θεωρείται προτιμότερη από τον συνδυασμό δύο εγκεκριμένων φαρμάκων, επειδή η πιθανότητα συνέργειας είναι μικρή και η αύξηση της τοξικότητας αναμενόμενη.

Η θεραπεία αυτή ενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει ανοσοτροποιοτικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες και δεν έχει επιτευχθεί έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου¹⁰.

4. Ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται στη ΣΚΠ

Τα ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται στη ΣΚΠ είναι: η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η μυκοφαινολάτη, η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ριτουξιμάμπη.

4.1. Μιτοξανδρόνη

Μεταξύ των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, μόνο η μιτοξανδρόνη (MT) έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Θεωρείται τρίτης γραμμής θεραπεία στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα, τη δευτεροπαθώς προϊούσα και την προϊούσα υποτροπιάζουσα μορφή της ΣΚΠ που δεν ανταποκρίνεται στα ανοσοτροποιοτικά φάρμακα, ή θεραπεία πρώτης γραμμής για κακοήθεις μορφές της νόσου¹³⁻¹⁴.

Μηχανισμός δράσης της Μιτοξανδρόνης:

Αναστέλλει τόσο την αντιγραφή του DNA όσο και την σύνθεση του RNA που εξαρτάται από το DNA, παρεμβαίνοντας στο DNA και προκαλώντας πολυηλεπιδείξεις και ρήγματα της έλικας. Αναστέλλει

επίσης την τοποϊσομεράση II και, κατά συνέπεια, επηρεάζει την επιδιόρθωση του DNA. Επιπρόσθετα, έχει έναν αριθμό ανοσοολογικών δράσεων: καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T και B-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, παρεμποδίζει την παρουσίαση αντιγόνου, μειώνει την έκκριση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, ενισχύει τη δράση των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων, αναστέλλει τη δράση των B-λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων, καθώς και την αποδόμηση της μυελίνης που διενεργείται από τα μακροφάγα (Εικ. 4). Η MT είναι ένα πολύ μικρό μόριο, που μπορεί εύκολα να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να αλληλεπιδράσει με τα κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η MT έχει μια μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική δράση· απορροφάται γρήγορα από τους ιστούς και παραμένει σε μεγάλο ποσοστό για μια παρατεταμένη χρονική περίοδο (μέχρι 1 μήνα)¹³⁻¹⁵.

Θεραπευτικά σχήματα Μιτοξανδρόνης

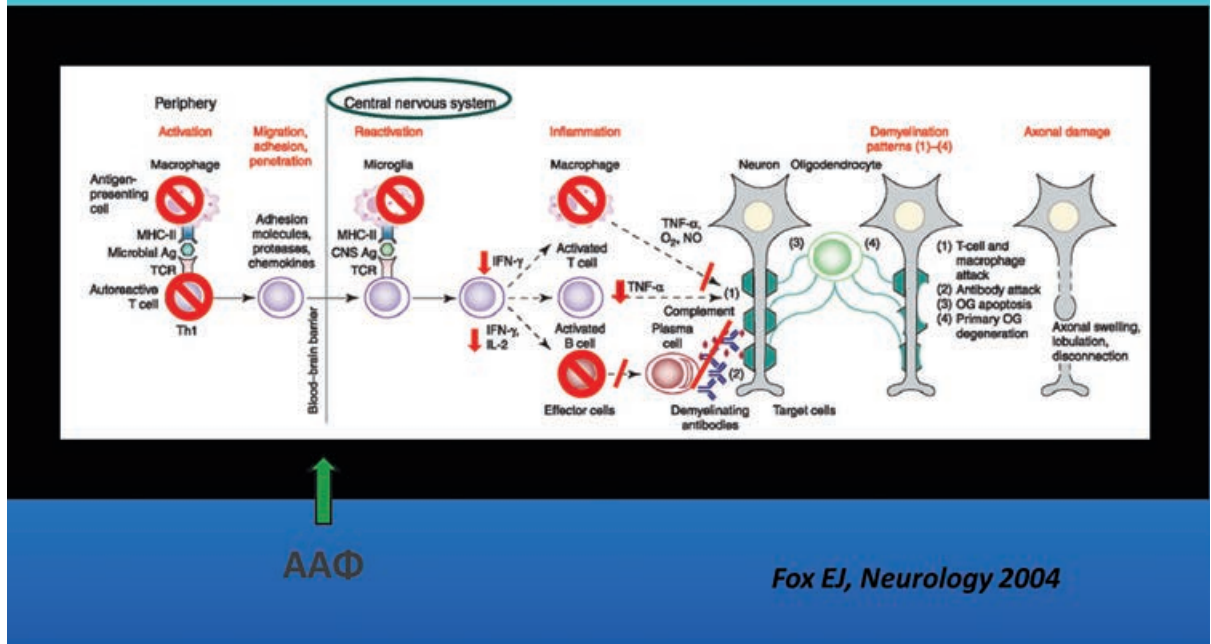
A. Σε επιθετική υποτροπιάζουσα ΣΚΠ

Χορηγείται σε δόση 12mg/m² επιφάνειας σώματος (με όριο τα 20mg) μηνιαίως επί ένα 6μηνο συγχρόνως με 1gr μεθυλπρεδνιζολόνης και ακολουθεί θεραπεία σταθεροποίησης με μιτοξανδρόνη ανά 3μηνο, ιντερφερόνη β-1b ή οξείκη γλατιραμέρη. Έχει αναφερθεί μείωση της συχνότητας των υποτροπών, μείωση του αριθμού των ενισχυομένων εστιών, μείωση του ρυθμού αύξησης των T2 εστιών και μείωση του κινδύνου επιδείνωσης της αναπηρίας σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εξ αρχής ιντερφερόνη¹⁶⁻¹⁷.

B. Σε δευτεροπαθώς προϊούσα ή προϊούσα υποτροπιάζουσα ΣΚΠ

Χορηγείται σε δόση 10-12mg/m² ανά 3μηνο για 2 χρόνια περίπου. Καλύτερη ανταπόκριση παρατηρείται σε ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου (κλινικές υποτροπές ή ενισχυόμενες βλάβες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) και προϊούσα επιδείνωση για διάστημα μικρότερο από 2 χρόνια^{6,13,18}.

Μηχανισμός δράσης Μιτοξανδρόνης



Εικόνα 4. Πιθανολογούμενα σημεία δράσης της μιτοξανδρόνης στην παθογένεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Από τον Fox EJ, Neurology 2004-δημοσίευση με άδεια του εκδότη).

Μέσω του υποδοχέα των T κυττάρων τα προφλεγμονώδη T κύτταρα (TCR), ενεργοποιούνται στην περιφέρεια από αντιγόνα (Ag) που παρουσιάζονται στο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας τάξης II (MHCII) με αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με τη διαμεσολάβηση μορίων προσκόλλησης, πρωτεϊνών και χημειοκινών. Μέσα στο ΚΝΣ, τα T-κύτταρα επανενεργοποιούνται από αντιγόνα του ΚΝΣ που παρουσιάζονται στο MHCII κυρίως με κύτταρα της μικρογλοίας. Τα επανενεργοποιημένα T-κύτταρα εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [π.χ. ιντερφερόνη (IFN-) ή ιντερλευκίνη-2(IL -2)] και προκαλούν φλεγμονή στο ΚΝΣ. Τα μακροφάγα και τα T κύτταρα επιτίθενται στο έλυτρο μυελίνης με κυτταροτοξικούς διαμεσολαβητές [π.χ. τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α, τις ρίζες οξυγόνου (O₂) , και το μονοξειδίο του αζώτου (NO)]. Τα B κύτταρα διαφοροποιούνται σε πλάσμακύτταρα που εκκρίνουν απομυελινωτικά αντισώματα. Η μιτοξανδρόνη ασκεί ανασταθτική δράση στα αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα, τα B κύτταρα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

Ανεπιθύμητες ενέργειες Μιτοξανδρόνης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μιτοξανδρόνης διακρίνονται σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες. Οι συχνότερες βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία και οι έμετοι (62%), η αλωπεκία(47%), ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων του ουροποιητικού (25%) και του αναπνευστικού(35%), η φλεβίτιδα, η παροδική λευκοπενία, η αμηνόρροια στις γυναίκες (26%) και η στειρότητα ή η επίμονη αμηνόρροια (17.3%)^{13,19}. Εν τούτοις οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη καρδιοτοξικότητα και η λευχαιμία. Λόγω των κινδύνων αυτών η μακροχρόνια χρήση της MT περιορίζεται στη συνολική αθροιστική δόση των 120-140 mg/

m² επιφάνειας σώματος^{13,20}.

Είναι γνωστό ότι η θεραπεία με μιτοξανδρόνη μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιοπάθεια που οδηγεί σε μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕ) και μη αναστρέψιμη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος αυξάνεται με την άθροιση της δόσης, και για τον λόγο αυτό η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων έχει θεσπίσει αυστηρότερες κατευθυντήριες οδηγίες που περιλαμβάνουν αξιολόγηση του ΚΕ πριν από κάθε δόση μιτοξανδρόνης καθώς και ετήσιους επανελέγχους μετά τη διακοπή της θεραπείας, για την ανίχνευση όψιμης καρδιοτοξικότητας. Έναρξη αγωγής επιτρέπεται στους ασθενείς των οποίων το ΚΕ υπερβαίνει το 60%. Συνιστάται διακοπή της

θεραπείας αν το ΚΕ γίνει μικρότερο από 50% ή αν παρατηρηθεί μείωσή του κατά 10%. Συχνότερα παρατηρείται ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης σε ποσοστό που κυμαίνεται στις μελέτες από 4.6 έως 14% των ασθενών, ενώ κλινικά σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται στο 0.1-0.5% των ασθενών, ακόμη και σε δόση αρκετά μικρότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική^{13,19-20}.

Οξεία ληυχαιμία και ιδιαίτερα οξεία προμυελοκυτταρική ληυχαιμία παρατηρείται στο 0.25 έως 0.93% των ασθενών, ακόμη και αρκετά χρόνια μετά την 1^η χορήγηση ΜΤ. Για τον λόγο αυτό συνιστάται να γίνεται αιματολογικός έλεγχος για αρκετά χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας^{19,21}. Η αυξημένη ευαισθησία για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς οξείας προμυελοκυτταρικής ληυχαιμίας στους ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν μιτοξανδρόνη έχει συσχετισθεί με γενετικές παραλλαγές των γονιδίων επιδιόρθωσης της διάσπασης της διπλής έλικας του DNA BRCA2 (rs1801406) και XRCC5 (rs207906), καθώς και του ενζύμου CYP3A4 που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Οι μονονουκλεοτιδικοί αυτοί πολυμορφισμοί μπορεί οδηγούν σε ανεπαρκή επιδιόρθωση της φαρμακοεπαγόμενης γενετικής βλάβης ή σε διαταραχή της αποτοξίνωσης από τη χημειοθεραπεία και επομένως να προδιαθέτουν σε ληυχαιμία²².

4.2. Κυκλοφωσφαμίδη

Αν και δεν έχει επίσημη ένδειξη, χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ταχέως εξελισσόμενης υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΣΚΠ και της δευτεροπαθώς προϊούσας ή προϊούσας-υποτροπιάζουσας ΣΚΠ με ενεργό φλεγμονώδη δραστηριότητα^{5,23}.

Μηχανισμός δράσης

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένας αλκυλιωτικός χημειοθεραπευτικός παράγοντας που συνδέεται με το DNA και παρεμποδίζει τη μίτωση και την αναπαραγωγή των κυττάρων.

Στοχεύει κυρίως τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, γι' αυτό και χρησιμοποιείται στη ογκολογία. Εκτός από την αντιμιτωτική και αντιαντιγραφική έχει ανοσοκατασταλτική καθώς και ανοσοτροποποιητική δράση. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επομένως έχει ενδοθηλική ανοσολογική δράση. Προκαλεί μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων Β & Τ-λεμφοκυττάρων, μείωση της έκκρισης της ιντερφερόνης γ (INFγ) και της ιντερλευκίνης 12 (IL-12) από τα μονοκύτταρα, αύξηση της έκκρισης της ιντερλευκίνης 4 (IL-4) και 10, και στροφή προς Th2 τύπου αυτοάνοση αντίδραση. Προκαλεί παροδική ανοσοκαταστολή. Επάνοδος παρατηρείται σε 6 μήνες με 1 χρόνο²⁴.

Θεραπευτικά σχήματα κυκλοφωσφαμίδης

A. Χορηγούνται 700-800mg/ m² ανά μήνα για 12 μήνες και εν συνεχεία ανά δίμηνο για 2-3 χρόνια⁵.

Τόσο η πρώτη δόση της κυκλοφωσφαμίδης, όσο και οι επόμενες θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων: Συνιστάται έναρ-

ξη με πλήρη δόση αν τα λευκά υπερβαίνουν τις 4000, 75% της δόσης αν τα λευκά κυμαίνονται μεταξύ 3000 και 4000, 50% της δόσης μεταξύ 2000 και 3000 και αποφυγή έναρξης της αγωγής όταν τα λευκά είναι λιγότερα από 2000. Η επόμενη μηνιαία δόση μπορεί 1) να αυξηθεί κατά 100-200 mg/ m² αν τα λευκά στο ναδίρ ήταν πάνω από 2000, 2) να διατηρηθεί ίδια αν τα λευκά ήταν 1500-2000 ή 3) να μειωθεί κατά 100-200 mg/ m² αν τα λευκά στο ναδίρ ήταν κάτω από 1500²⁵.

B. Αρχικά χορηγείται ενδοφλεβίως 1 gr μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για 5 ημέρες και εν συνεχεία *κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 800 mg/m²* ανά μήνα για ένα 3μηνο, με προοδευτική αύξηση της δόσης έως λευκοπενίας 2000/mm² και μέγιστο όριο τα 1600 mg/m². Κατόπιν χορηγείται ανά 6 εβδομάδες για ένα 3μηνο και ακολούθως ανά 2μηνο για 12 μήνες. Με κάθε δόση κυκλοφωσφαμίδης χορηγείται και 1 gr μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως⁵.

Γ. Χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλεβίως *σε σταθερή δόση 800-1000 mg/m²* κάθε 4-8 εβδομάδες για 12-24 μήνες με ή χωρίς μεθυλπρεδνιζολόνη ενδοφλεβίως⁵.

Δ. Συνδιασμός κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλεβίως και ιντερφερόνης ή οξείκης γλατιραμέρης για ποικίλα χρονικά διαστήματα²⁶.

E. Χορήγηση υψηλής δόσης κυκλοφωσφαμίδης 200 mg/kg βάρους σώματος διηρημένη σε 4 ημέρες, ακολουθούμενη μετά από ένα μήνα από θεραπεία συντήρησης με οξείκη γλατιραμέρη (θεραπεία επαγωγής). Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση έχει ως στόχο τη σταθεροποίηση επιθετικών, υποτροπιάζουσών μορφών της νόσου. Διαφέρει από τις προηγούμενες καθώς η σχεδόν πλήρης κατάλυση του ανοσοποιητικού που επιτυγχάνεται από τις χρησιμοποιούμενες υψηλές δόσεις, ενδεχομένως να προκαλεί «επανεκκίνηση» του ανοσοποιητικού συστήματος από τα επιζώντα αθώα (ως προς τα αντιγόνα) αιμοποιητικά βλαστικά κυττάρων. Αναφέρεται ικανοποιητική ανοχή και αποτελεσματικότητα στη μείωση των υποτροπών και την εξέλιξη της αναπηρίας, η δε διάρκεια του αποτελέσματος ενδεχομένως να ξεπερνά τα 2 χρόνια²⁷.

Ανεπιθύμητες ενέργειες κυκλοφωσφαμίδης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της *κυκλοφωσφαμίδης* είναι γοναδοτοξικότητα, αμννόρροια (33.3-44.7%), παροδική αζωοσπερμία, αιμορραγική κυστίτιδα (4.5%), παροδική ανοσοκαταστολή, ναυτία και έμετοι, αλωπεκία, καρκίνος της ουροδόχου κύστεως (0.29%), λέμφωμα και ληυχαιμία^{5,28}.

Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα για την ασφάλεια των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται έναρξη αντισύλληψης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς και τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της αγωγής με κυκλοφωσφαμίδη. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς για την λήψη 3 λίτρων υγρών την ημέρα της λήψης του φαρμάκου και την επομένη και να γίνεται μέτρηση των λευκών πριν από κάθε δόση στο μέσο του μήνα (ναδίρ).

Για την πρόληψη της αιμορραγικής κυστίτιδας χορηγείται mesna (2-mercaptoethanesulfonate, uromitexan). Λόγω του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως συνιστάται γενική και κυτταρολογική εξέταση ούρων κάθε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ διενέργεια κυστεοσκόπησης συνιστάται επί παθολογικής κυτταρολογικής εξέτασης ούρων καθώς και ανά έτος μετά από 3 χρόνια θεραπείας. Λόγω της γοναδοτοξικότητας συνιστάται διενέργεια σπερμοδιαγράμματος όταν η συνολική αθροιστική δόση ξεπεράσει τα 300mg/kg βάρους σώματος. Η μέγιστη συνολική αθροιστική δόση δεν πρέπει να υπερβεί τα 80-100 gr λόγω του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, λεμφώματος και λευχαιμίας⁵. Με τη χρήση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης (4.5 g/m²) έχει παρατηρηθεί σημαντική επιτάχυνση της ατροφίας του εγκεφάλου σε διαστήματα μινός από την θεραπεία, η οποία όμως μειώνεται μετά το 2^ο χρόνο και μπορεί να σχετίζεται με χημειοτοξικότητα. Δεδομένου όμως ότι και με το Alemtuzumab έχει παρατηρηθεί σημαντική ατροφία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, η ατροφία ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της εντατικής ανοσοκαταπίλησης και όχι της τοξικής δράσης του φαρμάκου^{5,11,29}.

Αποτελεσματικότητα

Τα δεδομένα από αρκετές ανοιχτές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ραγδαία επιδείνωση και ανθεκτική στη θεραπεία υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να επωφεληθούν από τη θεραπεία με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδα. Η ευεργετική επίδραση της κυκλοφωσφαμίδης σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ χωρίς επιπλέον κλινικές υποτροπές είναι ασαφής¹¹.

Σύγκριση κυκλοφωσφαμίδης - μιτοξανδρόνης

Σε μια συγκριτική μελέτη της κυκλοφωσφαμίδης σε σχέση με αυτή της μιτοξανδρόνης σε ασθενείς με ενεργό υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ή δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή. Η μιτοξανδρόνη χορηγήθηκε σε δόση 8 mg/m² ανά μήνα για ένα 3μηνο και ακολούθως ανά 3μηνο μέχρι συνολικής δόσης 120 mg/m². Η κυκλοφωσφαμίδα χορηγήθηκε σε δόση 700 mg/m² ανά μήνα για 12 μήνες και ακολούθως ανά 2μηνο για 24 μήνες. Οι μόνες διαφορές που παρατηρήθηκαν ήταν ελαφρά μεγαλύτερη καθυστέρηση στην εξέλιξη της αναπηρίας με την μιτοξανδρόνη (3.8 έναντι 3.6 ετών) και συχνότερη διακοπή της κυκλοφωσφαμίδης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών¹¹.

4.3. Αζαθειοπρίνη

Παρά την απουσία επίσημης ένδειξης, χρησιμοποιείται πάνω από 30 χρόνια για την θεραπεία της ΣΚΠ, όχι όμως σε ταχέως εξελισσόμενη νόσο³⁰.

Μηχανισμός δράσης

Είναι προφάρμακο το οποίο μεταβολίζεται σε 6-θειογουανινο νουκλεοτιδία που δρουν ως ανταγωνιστές των πουρινών. Προκαλεί αναστολή της σύνθεσης του DNA και του RNA, απόπτωση των Τ-κυττάρων, μείωση

της παραγωγής αντισωμάτων, καθώς και μείωση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων³¹.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αζαθειοπρίνης

Θεωρείται πιο ασφαλής από την μιτοξανδρόνη και την κυκλοφωσφαμίδα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία-διάρροια), η καταστολή του μυελού των οστών, η ηπατοτοξικότητα (αύξηση των τρανσαμινασών) και οι αλλεργικές αντιδράσεις. Ελέγχονται εύκολα με προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών και τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης. Το σοβαρότερο πρόβλημα από τη μακροχρόνια χορήγηση αζαθειοπρίνης είναι ο κίνδυνος εμφάνισης μη-Hodgkin λεμφώματος και άλλων νεοπλασιών (σε 5-10 χρόνια περίπου). Ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος και σημαντικός με αθροιστική δόση πάνω από 600g^{26,31}.

Αποτελεσματικότητα

Προκαλεί μείωση του αριθμού των υποτροπών και της εξέλιξης της νόσου για 2-3 χρόνια.

Ενδεχομένως να έχει ίση αποτελεσματικότητα με την ιντερφερόνη β³⁰, όμως λόγω του ενδεχομένου επιπλοκών από τη μακροχρόνια χορήγηση, συνιστάται μόνο σε ασθενείς με προϊούσα πορεία που δεν μπορούν να λάβουν άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή μετά τη λήψη της μέγιστης επιτρεπόμενης δόσης μιτοξανδρόνης.

4.4. Μοφετιλική μυκοφαινολάτη

Είναι ημισυνθετικό παράγωγο του μυκοφαινολικού οξέος και αναστέλλει τη διήθηση των Τ και Β-λεμφοκυττάρων, την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, τη διενδοθηλιακή μετανάστευση και αντιγονική άπύπνιση των Β και Τ-λεμφοκυττάρων, τη λειτουργία των δένδριτικών κυττάρων, μειώνει την παραγωγή ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-6 και τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου³². Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 17 ώρες και έχει επίσημη ένδειξη σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος. Στους ασθενείς με ΣΚΠ θεωρείται ασφαλής και καλή ανεκτή σε δόση 2000mg ημερησίως είτε ως μονοθεραπεία³³ είτε σε συνδιασμό με ιντερφερόνη β-1α³⁴⁻³⁵. Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής και ανοσοτροποποιητικής αγωγής είναι υπό αμφισβήτηση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μοφετιλική μυκοφαινολάτη μπορεί να βελτιώσει ή να σταθεροποιήσει τους ασθενείς με ΣΚΠ σαν εναλλακτική μονοθεραπεία³⁶.

4.5. Αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT)

Αποτελεί θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με επιθετική ή «κακοήθη» ΣΚΠ. Έχει ως στόχο την εξάλειψη του ανοσοποιητικού συστήματος που έχει παρεκτραπεί και την αντικατάστασή του από ένα παρθένο μη αυτοαντιδρών που δημιουργείται από την αυτόλογη μεταμόσχευση.

Αυτή η θεραπεία απαιτεί την κινητοποίηση και τη συλλογή των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων από

το περιφερικό αίμα για την οποία εφαρμόζεται εντατική ανοσοκαταστολή με τη χρήση υψηλής δόσης κυκλοφωσφαμίδης (4gr/m²). Ακολουθεί κατάλυση του ανοσοποιητικού συστήματος με ένα σχήμα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, και στη συνέχεια γίνεται επανέγχιση του μοσχεύματος των βλαστοκυττάρων. Οι ανοσολογικές αλλαγές που παρατηρούνται μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων είναι η αποομαδοποίηση αυτοαντιδρώντων κλώνων, η πλήρης καταστολή της φλεγμονής καθώς και ποιοτικές αλλαγές του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρατηρείται μείωση των T-μνημονικών κυττάρων, αύξηση των αθών θυμικών CD4+ κυττάρων και γένεση θυμικών CD4+ 25+ FoxP3 ρυθμιστικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές ενδέχεται να προκαλούν μια μόνιμη κατάσταση ανοσολογικής ανοχής³⁷⁻³⁸.

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων θα μπορούσε να θεωρηθεί ως θεραπεία διάσωσης εκλογής σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία, ταχέως επιδεινούμενη, «κακοήθη» σκλήρυνση κατά πλάκας και μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη περίοδο σταθεροποίησης της νόσου. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικά ερωτήματα σχετικά με την επιλογή των ασθενών, την τοξικότητα και την ατροφία του εγκεφάλου που σχετίζεται με τη θεραπεία, τα οποία απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση^{11,38}.

5. Συμπεράσματα

Ανοσοκαταστολή χρησιμοποιείται σε επιθετική νόσο με ενεργό φλεγμονώδη δραστηριότητα καθώς και σε δευτεροπαθώς προϊούσα και προϊούσα υποτροπιάζουσα ΣΚΠ χωρίς ανταπόκριση στις ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.

Οι μέθοδοι θεραπευτικών χειρισμών για τη χορήγηση εντατικής ανοσοκαταστολής σε επιθετική νόσο είναι:

1) η κλιμάκωση των θεραπευτικών επιλογών, δηλαδή η διαδοχική χρήση πιο δραστικών φαρμάκων έως ότου η νόσος ελεγχθεί αποτελεσματικά,

2) η θεραπεία επαγωγής, δηλαδή σύντομης διάρκειας εντατική ανοσοκαταστολή με στόχο την κλινική σταθεροποίηση και επακόλουθη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικά και

3) η θεραπεία διάσωσης, δηλαδή η χρήση μη εγκεκριμένων φαρμάκων σε ασθενείς που έχουν λάβει ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες χωρίς έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, αλλά η τοξικότητα και οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι περιορίζουν τη χρήση τους σε μικρά χρονικά διαστήματα. Οι κίνδυνοι για τα καθιερωμένα χημειοθεραπευτικά όπως η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη ή και η αζαθειοπρίνη είναι μεγαλύτεροι από εκείνους για τη ναταλιζουμάμπη. Επιπλέον, ο σκεπτικισμός ενισχύεται από τη θεωρητική άποψη ότι η εκτεταμένη ανοσοκαταστολή μπορεί να

επιρεάσει και τη λεγόμενη «προστατευτική αυτοανοσία», η οποία παίζει νευροπροστατευτικό ρόλο τόσο στη ΣΚΠ, όσο και σε υγιή άτομα. Η ανοσοκαταστολή είναι προσωρινή λύση, ενώ η ΣΚΠ είναι χρόνια νόσος και απαιτεί μακροχρόνια αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Freedman, MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology* 2011;76 (Suppl. 1):S26-34
2. Bates, DMA. (2011). Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology*2011;76(Suppl. 1):S14-25
3. Steinman, L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2001;2: 762-4.
4. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130:1089-104.
5. Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2(6):50-61.
6. Zaffaroni M, Ghezzi A, Comi G. Intensive immunosuppression in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2006;27 (Suppl 1):S13-7.
7. Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature* 2002;420(6917):879-84.
8. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol*. 2009;65(3):239-48.
9. Hommes OR, Weiner HL. Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second international questionnaire. *J Neurol Sci*. 2004;223(1):65-7.
10. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24(3):230-7.
11. Boster A, Edan G, Frohman E, Javed A, Stuve O, Tselis A, et al; Multiple Sclerosis Clinical Research Center, Department of Neurology, Wayne State University School of Medicine. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):173-83.
12. Le Page E, Edan G. Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;277 (Suppl 1):S46-9.
13. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2009;30 (Suppl 2):S167-70
14. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis.

- Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD002127.
15. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004;63(Suppl 6):S15-8.
 16. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(1):52-6.
 17. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M; French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1344-50.
 18. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci*. 2008;266:25-30.
 19. Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler*. 2011;17:867-75.
 20. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, et al. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology*. 2010;74:1822-6.
 21. Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M et al; Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology* 2011;77:1887-95.
 22. Hasan SK, Buttari F, Ottone T, Voso MT, Hohaus S, Marasco E, et al. Risk of acute promyelocytic leukemia in multiple sclerosis: coding variants of DNA repair genes. *Neurology*. 2011;76:1059-65.
 23. Stankiewicz JM, Kolb H, Arnon Karni, Howard L. Weiner. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10: 77-88.
 24. Karni A, Balashov K, Hancock WW, Bharanidharan P, Abraham M, Kohoury SJ et al. Cyclophosphamide modulates CD4+ T cells into a T helper type 2 phenotype and reverses increased IFN-g production of CD8+ T cells in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004;146:189-98.
 25. Oger J. Immunosuppression: promises and failures. *J Neurol Sci* 2007;259:74-8.
 26. Kieseier BC, Jeffery DR. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3:277-91.
 27. Harrison DM, Gladstone DE, Hammond E, Cheng J, Jones RJ, Brodsky RA et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high-dose cyclophosphamide induction followed by glatiramer acetate maintenance. *Mult Scler* 2012;18:202-9.
 28. Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:183-90.
 29. Roccatagliata L, Rocca MA, Valsasina P, Bonzano L, Sormani M, Saccardi R et al. The long-term effect of AHSCT on MRI measures of MS evolution: a five year follow-up study. *Mult Scler* 2007;13:1068-70.
 30. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing_remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1723-28.
 31. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003982 DOI:10.1002/14651858.CD003982.pub2.
 32. Barten MJ, van Gelder T, Gummert JF, Shorthouse R, Morris RE. Novel assays of multiple lymphocyte functions in whole blood measure: new mechanisms of action of mycophenolate mofetil in vivo. *Transpl Immunol* 2002;10: 1-14
 33. Frohman EM, Cutter G, Remington G, Gao H, Rossman H, Weinstock-Guttman B et al. A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3:15-28.
 34. Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:80-3.
 35. Remington GM, Treadaway K, Frohman T, Salter A, Stüve O, Racke MK et al. A one-year prospective, randomized, placebo-controlled, quadruple-blinded, phase II safety pilot trial of combination therapy with interferon beta-1a and mycophenolate mofetil in early relapsing-remitting multiple sclerosis (TIME MS). *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:3-13.
 36. Michel L, Vukusic S, De seze J, Ducray F, Confavreux C, Ongagna JC et al. Mycophenolate mofetil as a monotherapy in multiple sclerosis: a multi-centre retrospective study on 361 patients. *Mult Scler* 2011;17(suppl 10):S203 (P480).
 37. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E et al; Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006;12:814-23.
 38. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76:1066-70.