

Szklerózis Multiplex

# **A BETEGSÉG LEFOLYÁSA**

# **ÉS**

# **ORVOSI KEZELÉSEI**

Negyedik kiadás

v 1.1

*MSAA*

*MSAA*

Szklerózis Multiplex

# **A Betegség Lefolyása és Orvosi kezelései**

Írta

Susan Wells Courtney

Szerkesztette és lektorálta

Jack Burks, M.D.  
Andrea Borkowski  
Neil Zoren

Fordította

Haubert Péter

Copyright© Multiplex Sclerosis Association of America, 1996, 1999, 2002.  
Minden jog fenntartva. A könyv copyright védelem alatt áll. A könyvet, illetve annak részeit tilos reprodukálni, adatrögzítő rendszerben tárolni, bármilyen formában vagy eszközzel – elektronikus, mechanikus úton vagy egyéb módon az MSAA írásos beleegyezése nélkül.

Negyedik kiadás

## Köszönetnyilvánítások

**Nagyon sok köszönettel tartozunk a következőkben felsorolt személyeknek, akik idejükkel és szakértelmükkel járultak hozzá ennek a kiadványnak az elkészültéhez:**

Jack Burks, M.D.

Andres Salazar, M.D.

Herman J. Weinreb, M.D.

Rita McGinley, R.N., B.S.N.

Peter Damiri

Margaret Considine

Louise Rossell, B.S.N.

És Brenda Williams

# Néhány szó a könyvről

Az ebben a könyvben található információkat számos forrásból, beleértve könyveket, orvosi folyóiratok publikációit, orvosokkal és ápolószeméllyel folytatott interjúkat, és szklerózis multiplexes páciensektől szereztük be. Az útmutató célja, hogy tájékoztassa és megismertesse szklerózis multiplexben szenvedő olvasóit a betegséggel, járó kihívásokkal, kezelésekkal és számos egyéb aspektussal.

Az MSAA szándéka, hogy hasznos információkat szolgáltatson. Soha nem szabad a tájékoztatóban található információkat orvosi kezelések, gyógyszeres terápiaiak, gyógyszer menynyiségek és életvezetési változások meghatározására egyetlen egyén esetében sem. Az MSAA nem támogat egyetlen terméket, márkát és/vagy kezelést sem.

A szklerózis multiplexes pácienseknek mindig szakorvosok segítségét kell kérniük a kezelési módszerek meghatározásához. Az egyes páciensek kezelésében, gyógyszereiben, étrendjében, testedzésében vagy egyéb egészséggel kapcsolatos kérdésekben csak a kezelőorvosuk felügyelete mellett lehet változtatni.

Minden erőfeszítést megtettünk, hogy pontos és precíz tájékoztatást tudjunk nyújtani a szklerózis multiplexszel kapcsolatos kérdésekben. A tájékoztató készítésében résztvevő személyeket és az MSAA-t nem lehet felelőssé tenni semmilyen nem szándékos hibáért, melyet a tájékoztató elkészítésekor vétettek, vagy azokért a változásokért az információkban, melyek előfordulhatnak, és valószínűleg hatással lehetnek egy magyarázat bizonyos részleteire, feltételezéseire, vagy a kezelésekre.

A szklerózis multiplex különböző hatással van az egyes betegekre. Néhány személy rövid ideig észleli a tüneteket, majd évekig tünetmentes marad, míg mások a betegség állandóbb előrehaladását érzékelik. A tünetek is nagymértékben különbözhetnek – a látás és egyensúly problémáktól egészen a fizikai erő és mozgás nehézségekig.

A tájékoztató olvasóinak szem előtt kell tartaniuk, hogy míg a tünetek nagyon különbözőek lehetnek, ez a tájékoztató számos páciens tapasztalatainak és tüneteinek átfogó eredményeit írja le, és senkinek nem szabad feltételezésekbe bocsátkoznia a saját állapotának prognózisával kapcsolatban az itt talált információk alapján.

## A Szklerózis Multiplexről...

A szklerózis multiplex a leggyakrabban diagnosztizált neurológiai rendellenesség a fiatal felnőttek körében. Okait még nem értjük teljesen, és a kutatók továbbra is keresik a választakat. Annak ellenére, hogy a betegség jelenleg nem gyógyítható vagy megelőzhető, különböző kezelések állnak már rendelkezésre a súlyosságának csökkentésére és előrehaladásának lassítására.

Az Egyesült Államokban körülbelül 350000 férfinél és nőnél diagnosztizálták a szklerózis multiplexet. A rendellenesség első tünetei 15 és 50 éves kor jelentkeznek, de a modern diagnosztikai eszközök és módszerek ezeket az életkor határokat mindkét irányba kitolhatják. A nőknél háromszor gyakrabban jelentkezik a szklerózis multiplex, mint a férfiaknál.

A szklerózis multiplex a központi idegrendszer megbetegedése. A kór károsítja, vagy elpusztítja azt a védőszigetelést (úgy is ismerik, mint “mielin”), mely körülveszi az idegeket (“axonokat”), csakúgy, mint magukat az idegeket a központi idegrendszeren belül. Ennek eredményeként az agyból és a gerincvelőből érkező üzenetek “rövidre záródhatnak”, csökkent

vagy megszűnt testi funkciókat idézve elő. A gyakori tünetek magukba foglalják a látással, beszédképességgel és egyensúllyal kapcsolatos nehézségeket, a hólyag, végbél és szexualitás rendellenes működését, az érzékelő képesség megváltozását, a hangulatingadozásokat, a fájdalmakat, a zsibbadást, a fáradékonyságot és a mozgás nehezzé válását.

## **Az Amerikai Szklerózis Multiplex Egyesü- letről...**

Az Amerikai Szklerózis Multiplex Egyesület (MSAA) egy nemzeti non-profit szervezet, mely elkötelezte magát amellett, hogy javítsa a szklerózis multiplex betegek életminőségét. Küldetésének tartja, hogy könnyítsen a szklerózis multiplexes egyének, családtagjai és gondozói mindennapi kihívásain. Az MSAA folyamatos támogatást és szolgáltatásokat nyújt ezeknek a betegeknek és közeli hozzátartozóiknak. Az MSAA feladatának tekinti, hogy népszerűsítse a fizikai nehézségekkel és akadályokkal küszködők szükségleteinek és kihívásainak jobb megértését is.

Az olyan változatos programok és szolgáltatások mellett – mint konzultációk, támogatói csoportok, eszközök elosztása, tünetek kezelésének kutatása, otthon szükséges módosítások meghatározása, MRI diagnosztikai alapítványok támogatása és közösségi figyelemfelkeltő kampányok – az MSAA értékes információkat biztosít negyedévente megjelenő folyóiratában és egyéb kiadványaiban.

1970 óta az MSAA filozófiája és erőfeszítései a szklerózis multiplex által érintett emberek mindennapi életminőségének javításának fejlesztésére koncentrálnak. Ez a szervezet minden betegnek személyes szinten igyekszik segíteni, és nagymértékben támaszkodik az önkéntesekre és a nagyközönség folyamatos támogatására. Az MSAA örömmel fogad mindenkit a közösségből, hogy csatlakozzon ügyéhez – együtt dolgozva, hogy közösen bontsuk le a fizikai, emocionális és társadalmi határokat, és megkönnyítsük a fizikai kihívásokkal élők életét.

Nemzeti igazgatótanács felügyeli az MSAA tevékenységét és az általa nyújtott szolgáltatásokat. Az igazgatótanács tagjai között megtalálhatók szklerózis multiplexes betegek és az üzleti élet és a közösségek vezető egyéniségei. A szklerózis multiplex, a gyógyászat, az üzlet és a kormányzat területén szerzett együttes tapasztalatainknak köszönhetően ezek a személyek nagyobb megértést és tovább fejlesztett designt képesek biztosítani az MSAA tagjainak és programjainak.

## **Az MSAA által biztosított programok és szolgáltatások magukba foglalják...**

- A nemzeti ingyenesen hívható információs és támogató segélyvonalat (1-800-LEARN MS)
- Az együtt érző és rugalmas tanácsadást a szklerózis multiplexes betegek és családtagjai számára
- Támogatói csoportokat a szklerózis multiplexes egyének és gondozói számára
- Az ingyenes kiegészítő eszközöket (tolószékek, etető és öltöztető segétségek, robogók, stb.) a fizikai kihívásokkal élő betegeknek

- Hűtő programokat a hőérzékenységben szenvedő egyének számára
- “Utak a függetlenég felé” címmel egy otthon modifikációs programot azoknak a mozgás korlátozott felnőttek számára, akik függetlenek akarnak maradni
- A korlátok nélküli lakásokat
- Az MRI diagnosztikai eszközök igénybevételenek támogatását az egészségbiztosítással nem rendelkező betegek számára
- A törvényben meghatározott jogokkal kapcsolatos kérdésektől a tünetek a szklerózis multiplex kezeléséig terjedő oktató irodalom terjesztését
- A szklerózis multiplexszel kapcsolatos könyvek és egyéb anyagok ingyenes kölcsönzését
- Fontos kutatásokat az olyan alternatív terápiák, mint a méhméreg és akupunktúra, értékelésében, hogy felmérhessük lehetőségeiket a szklerózis multiplex tüneteinek gyógyításának területén
- A fizikai erő és rugalmasság növelésére tervezett testedzési programokat mind az ambuláns mind az ágyhoz kötött betegek számára
- A szklerózis multiplexszel, a wellnessel, az általános egészségügyi kérdésekkel és vonatkozó témákkal kapcsolatos regionális szemináriumokat és konferenciákat
- Az szklerózis multiplex által érintett személyek összehozására irányuló hálózatot

Amennyiben további információra van szüksége a szklerózis multiplexszel, az Amerikai Szklerózis Multiplex Egyesület programjaival és szolgáltatásaival kapcsolatban, kérjük, hívja az 1-800-LEARN-MS telefonszámot. Szintén meglátogathatja honlapunkat, a [www.msaa.com](http://www.msaa.com) címen.

# **Tartalomjegyzék**

## **1. Rész: Az SM lefolyása**

**Bevezető**

**Epidemiológia**

**A veszélyeztetettek csoportok, és az SM előfordulása**

**Klinikai Prezentáció és kórtörténet**

**Tünetek, típusok és az SM kórtörténete**

**SM tünetek**

**Az SM típusai**

**Prognózis**

**Kóroktan, kórfejlődés és kórtan**

Lehetséges kiváltó okok, kialakulás és az SM-el összefüggő sejtes folyamatok

Korai kezelés és Charcot

Ideg impulzusok, axonok és a mielin

Károsodások és fehér vérsejtek

Makrofágok

Limfociták

Plazma sejtek

Glial sejtek

Vér-agy gátak és tapadó molekulák

Lerakódások

Lehetséges okok

Öröklődés

Fertőzés

Allergia

Trauma

Keringés

Teóriák kombinációja

**Diagnózis és Laboratóriumi Technológia**

**Az SM diagnosztizálása és a betegség aktivitásának mérésére használt eszközök**

**Az SM diagnózisa**

Kurtzke kiterjesztett korlátozottsági státusz

Mérés és funkcionális rendszer

Mágneses rezonancia leképezés

Gerincvelő folyadék vizsgálata

Klinikai kísérletek

Hogyan hajtják végre ezeket a kísérleteket, az SM kihívásai, és a kísérletek fázisai

Kezelési kísérlet végrehajtása

Nehézségek az SM kísérleteknél

A kísérletek fázisai és analízisük

## **2. rész: Orvosi kezelések**

### **Gyógyszeres kezelések és terápiák**

#### **Az SM kezelése, gyógyszerek adagolása, és jóváhagyott gyógyszeres kezelések**

Az SM kezelések megközelítése

Gyógyszerek adagolása

A fellángolások kezelése szteroidokkal

A relapszusok kezelése nem szteroid alapú gyógyszerekkel

A fellángolások kezelésére nem alkalmazott gyulladásgátló gyógyszerek

Az „A-B-C” gyógyszerek, a Rebif® és a Novatrone® áttekintése és összehasonlítása

Korai kezelések

Semlegesítő antitestek

Hogyan hatnak a jóváhagyott gyógyszerek

Költség és marketing

Egyedi tanulmány eredmények

Dózisok, adagolások és mellékhatások

Egyéb kezelések és a betegség progressziója

### **Új Kutatási stratégiák és vizsgálat alatt lévő gyógyszerek**

Immun szuppresszió

Immunmoduláló kezelések

Cél-specifikus immunterápiák

Anti mikrobiológiai kezelések

Kezelések kombinálása

Remielizáció

Ígéretes jövő

Index

Bibliográfia



# Bevezető

A szklerózis multiplex (SM) körülbelül minden ezredik embert érinti. A betegség kiváltó oka nem ismert, de számos tényező, mint nem, etnikai háttér, környezet, érintett rokonok, és még az életstílus növelheti az SM kialakulásának kockázatát.

Bár a kutatások nagyon sok adatot és ismeretet hoztak felszínre az SM-el kapcsolatban, nagyon sok részletet kell még megismerni. Ez utóbbi bizonyosan nem az érdeklődés hiánya miatt van... kiterjedt kutatások és klinikai kísérletek folynak szerte a világon. Az SM gyakran fordul elő a hírekben. Számos cikk és könyv áll rendelkezésre a kutatásokról és a kezelésekről.

Új és új tényeket nagy sebességgel fedeznek fel minden nap, és a kutatók kemény munkával fejlesztenek ki új teóriákat és kezeléseket. Ahogy a kutatások egyre összetettebbé válnak, annál inkább szükség van a kutatások méréseinek és analíziseinek pontosabbá tételére. A laboratóriumi kísérletek és a betegség állatokkal történő modellezése, és az MRI (mágneses rezonancia leképezési) technikák drámai mértékben fejlődtek és kifinomodtak a kihívásokra válaszul.

1993-ig, amikor a béta-1b interferon (Betaseron®) kezelés jóváhagyásra került az Egyesült Államokban a relapszusokkal és remittálásokkal járó SM kezelésére, nem állt rendelkezésre hosszú távú kezelés az SM-es betegek számára. Azóta a jóváhagyott kezelések száma megnégyszereződött – és sok további kezelés áll fejlesztés és tesztelés alatt. A kutatók minden nap új betekintést nyernek a szklerózis multiplexbe. Egyre több és több bizonyíték mutat az SM változatosságára, és a kiváltó okok kombinációja és a sejtekben lejátszódó folyamatok kombinációjának szerepe is lehetséges a betegség kifejlődésében és manifesztációjában. Az SM különböző típusai megkülönböztethetők lehetnek egymástól. Ezek a megfigyelések, vezettek el ahhoz a gondolathoz, hogy a kezelések kombinációi lehetnek szükségesek a betegség lelassításához vagy megállításához, csak úgy, mint különböző terápiák szükségesek az SM különböző típusainál.

Az MSAA „Szklerózis Multiplex, a Betegség Lefolyása és Orvosi Kezelései” negyedik kiadásában közölt információk a betegség eredetére és kifejlődésére vonatkoznak, valamint a gyógyszeres kezelésekre és az új kutatásokra. Ezek az információk nem helyettesíthetik a gyógyászatban dolgozó hivatásos orvosok és gondozók tanácsait és gondozását, inkább azért készültek, hogy kiegészítsék, és átfogóbb megértést nyújtsanak az olvasónak az SM-el, tüneteivel és kezelésével kapcsolatban.

# Epidemiológia

## Az érintettek, és az SM előfordulási helye

Körülbelül 350000 embernél diagnosztizáltak az SM-et az Egyesült Államokban, és további egymilliónál világszerte, a becslések szerint mintegy 10000 új esetet diagnosztizálnak az Egyesült Államokban évente. A legtöbb SM-es beteg az első tüneteit 15 és 50 éves életkor között tapasztalja és ugyanebben az életkorban, diagnosztizálják náluk a betegséget.

Ennek a betegségnek az előfordulása nem teljesen véletlenszerű. Átlagosan a **nőknél háromszor gyakrabban fejlődik ki a szklerózis multiplex, mint a férfiaknál.** Nincs igazolható magyarázata annak, miért veszélyeztetettebbek a nők, az a tény hogy az SM fejlődése erősebb a terhesség alatt és a szülést követően rosszabbodnak a tünetek, azt jelzi, kapcsolat lehet az immunrendszer és a szexuális hormonok termelése között.

Ennek a rendellenességnek az **előfordulása és a földrajzi szélesség között egyértelmű kapcsolat mutatható ki.** Akik a 40. szélességi körtől északra vagy az egyenlítő alatt délre élnek sokkal fogékonyabbak a betegségre, mint akik melegebb éghajlaton, az egyenlítőhöz közelebb élnek. Ez különösen igaz Észak Amerikára, Európára és Dél Ausztráliára, míg Ázsiában az SM előfordulása a szélességi körtől függetlenül alacsony. Előfordulása sokkal gyakoribb az Észak Európai, elsősorban skandináv ősökkel rendelkezők között, továbbá a **fehérek-nél nagyobb valószínűséggel fejlődik ki a betegség, mint a feketék között.** Az SM nagyobb számban mutatható ki az Észak Amerikai feketék körében, mint az Afrikai vagy Karibi feketék között. Az Ázsiaiaknál, földrajzi elhelyezkedéstől függetlenül alacsonyabb az SM előfordulása, míg néhány embercsoport úgy tűnik gyakorlatilag immunis az SM-el szemben. Ilyen csoportok közé tartoznak az Inuitok (közismertebben az Eszkimók), a cigányok, és Ausztrália és Új Zéland őslakói. **Az SM-el szembeni fogékonyság magasabb, ha egy családtagnál már kimutatták a betegséget.** Az SM kifejlődésének kockázata egy az ezerhez, vagy egytized százalék. Egy SM-es személy elsőfokú rokonainál (például, testvér vagy gyerek), a kockázat három–négy százalékkal emelkedik. Ez nem igaz az örökbe fogadott vagy féltestvérekre, akiknek kockázati tényezője ugyan-annyi, mint egy rokonsági kapcsolatban nem álló egyéné. Azokban az esetekben, amikor egypetjű ikrek egyikénél diagnosztizáltak az SM-et, a másik testvér megbetegedési kockázata 31 százalékos lesz arra, hogy az egészséges ikernél is kifejlődik a megbetegedés. A nem egypetjű ikreknél a megbetegedés valószínűsége öt százalék, hasonlóan az egyéb testvérnél.

Másik faktor, amit összefüggésbe hoztak az SM-el és a nőkkel az a dohányzás. **A dohányzó nőknél 1,6-szor nagyobb valószínűséggel fejlődik ki a szklerózis multiplex,** mint a nem dohányzóknál. Ez a kockázat jelentősen növekszik azoknál, akik hosszabb időn keresztül dohányoznak.

# Klinikai prezentáció és Kórtörténet

## Tünetek, típusok és az SM klinikai lefolyása

### SM tünetek

A szklerózis multiplex sokféle különböző tünettől járhat, és néhány ember ezekből csak egyet-kettőt tapasztalhat magán, míg másoknál sok különböző tünetet kell kezelni.

**A gyakran előforduló tünetek, közé tartozik** a látás rendellenességek, az elmosódott beszéd, nyelési rendellenességek, a testrészek és/vagy végtagok érzéketlensége, a szédülés és a vertigo, a hólyag és végbél problémák és az ehhez kapcsolódó szexuális nehézségek; a görcsösség, a remegés, a krónikus fájdalom, a közepes mértékű kognitív problémák és a csökkent mozgásképesség.

Ezeket a tüneteket gyakran súlyosbítja az extrém fáradtság, mely a legrosszabb délutánonként lehet, időnként egy magasabb testhőmérséklethez kapcsolódva. A legtöbb tünetet átmenetileg rosszabbíthatja a hő intolerancia – egy klasszikus SM tünet, amikor a hőmérséklet emelkedése (belső vagy külső) rosszabbá teszi a beteg közérzetét. Egyéb tünetek, közé tartozhat a depresszió és a migrénes fejfájás.

### Az SM típusai

Az évek során az SM osztályozások és meghatározásai egyre fejlődtek, hogy pontosabban le lehessen írni, miképpen viselkednek az SM egyes típusai. Az SM kiszámíthatatlanságát figyelembe véve, a hasonlóságok kategorizálása nagyon lényeges a klinikai kísérletek értékelésében és a gyógyászati szakemberek támogatásában, akik különböző típusú SM-es embereket gondoznak.

A tapasztalatok alapján a szklerózis multiplexes betegek 80%-nál a betegség a relapszusokkal és remittálásokkal járó SM (RRMS) típussal kezdődik. Ami megkülönbözteti a betegséget ezt a típusát az SM többi előfordulási formájától, az a tünetek átmeneti jelentkezése fellángolások formájában (szintén nevezik az ilyen állapotokat schubnak is), melyek általában egytől három hónapig tartanak. Ezeket a fellángolásokat teljes vagy részleges gyógyulás (remittálás) követi.

Nagyon sok ember esik át átmeneti enyhüléssel járó folyamaton, egy éven, esetleg hosszabb időn keresztül; a fő relapszus gyakorisága általában két évente egyszeri, bár ez nagyon eltérő is lehet. A relapszusok között a páciensek tünetmentesek lehetnek, vagy csak kis változásokat észlelhetnek, melyek nem gyógyultak meg (remittáltak) a fellángolást követően. Állapotuk nem romlik a relapszusok között.

Az RRMS típusú szklerózis multiplexes betegek általában szenzoros érzékelési zavarokat (mint, érzéketlenség, vagy bizsergés), egyoldali látóideg gyulladást (a látóideg gyulladása látásváltozást vagy kiesést okoz, és általában csak az

egyik szemnél) vagy diplópiát (kettős látás) jeleznek. A nézett tárgyak ugrálhatnak, mivel zavar keletkezik a szemek koordinációjában. A látásváltozások gyakran átmenetiek.

Egyéb RRMS tünetek, közé tartozik a végtag gyengeség, az ügyetlenség, a fáradtság vagy kimerültség érzése, a hólyag és végbél problémák, és a **Lhermitte jel**. Ez utóbbi egy bizsergő érzés, mely a gerinc mentén sugárzik a végtagok felé, amikor a nyak izmai megfeszülnek.

Az RRMS típusú SM-es betegek több mint 90 százalékánál a betegség 25 éven belül az RRMS második fázisába lép, melyet úgy ismernek, mint **másodlagos progresszív szklerózis multiplex (SPMS)**. Ezt a fázist akkor éri el, amikor a páciens a tünetek progresszív rosszabbodását tapasztalja. Az SPMS előfordulhat egymást követő relapszusokkal vagy azok nélkül is.

Az RRMS-es páciensek egy kis csoportjánál a betegség egy viszonylag **jóindulatú** irányban folytatódhat, a beteg még mindig jó állapotban van – kevés vagy egyáltalán nem létező korlátozottsággal, 20 évvel a betegség diagnosztizálása után. Ez a csoport az SM-es betegek körülbelül 10 százalékát jelenti. Sajnos ezt a diagnózist csak visszamenően lehet felállítani, mivel azok közül sokan, akiknél úgy tűnt az SM jóindulatú formája van, később átmege a betegség a progresszív változatába.

Míg a páciensek túlnyomó részénél (80 százalék) az RRMS-t diagnosztizálják, egy másik 15 százalék esik az **elsődlegesen progresszív szklerózis multiplex (PPMS)** csoportba. Az SM-nek ez a formája a neurológiai problémák fokozatos akkumulálódását jelenti a kezdetektől fogva, a relapszusok és remittálások nélkül. Az RRMS-től eltérően, amit a nőknél kétszer gyakrabban diagnosztizálják, mint a férfiaknál, a PPMS egyenlően oszlik meg a nemek között.

Két további SM típus létezik, de mindkettő nagyon ritka, és klinikai kereteken kívül csak néha tesznek róluk említést. Az első a **progresszív relapszusokkal járó SM (PRMS)**, mely egy progresszív lefolyást mutat a kezdetektől fogva, amikor a beteg akut fellángolásokat (relapszusokat) tapasztal. Bár az PRMS nem gyakran fordul elő, néhány szakember becslése szerint a páciensek öt százalékánál diagnosztizálják az SM-nek ezt a típusát. A másik típus a **rosszindulatú vagy heveny SM**, mely a betegség gyors előrehaladását írja le.

## Prognózis

Egy beteg prognózisának előrejelzése nehéz. Az SM-es emberek különböző tüneteket tapasztalnak, és a betegség különböző sebességgel fejlődik. Általában kedvezőbb prognózis adható, ha a páciens nő, fiatal korban kezdődött a betegség, elsődlegesen látás vagy szenzoros tüneteket tapasztal, elsődlegesen RRMS-t diagnosztizáltak nála, és az előforduló relapszusok időben távol vannak egymástól, és teljes vagy majdnem teljes javulást érzékel az egyes fellángolások után.

A korábbi statisztikák szerint, mielőtt a hosszú távú kezelések rendelkezésre álltak volna az SM gyógyítására, az SM-esek felének volt szüksége átlagosan 17 év után segítségre több mint 100 méter sétához. A betegség kialakulását követő

50. évre a betegek majdnem fele már nem volt mozgásképes.

A prognózis, azonban, csak egy valószínű kimenetel, mely a múlt tapasztalataira támaszkodik, és nem vesz figyelembe minden egyes személyt, az egyéni tüneteiket, a betegségük progresszivitását, vagy a jelenleg és a jövőben rendelkezésre álló hosszú távú kezelésekre történő egyéni reagálásukat. Ezeket szem előtt tartva, az SM-es betegek egyre javuló prognózissal nézhetnek a jövőbe, és nem szabad a múlt statisztikáira hagyatkozniuk. A legtöbb SM-es személyt sikeresen lehet kezelni ezekkel az új betegség módosító gyógyszerekkel.



# Kóroktan, kórlefolyás és kórtan

## A lehetséges okok, és az SM-ben részt vevő sejtes folyamatok

### Korai kezelések és Charcot

Évekkel ezelőtt a kezelések gyakran téves feltételezéseken alapultak, az alapján, amit arról gondoltak mi megy végbe az SM-es betegben a betegség progressziója során. Az SM szerű megbetegedések első említését az 1300-as évekig vezetik vissza, amikor gyakran gondolták a betegségről, hogy a vallással függ össze. Ebben a kontextusban, az emberek szenvedhettek mások bűneiért, és a javulásokra, mint csodákra tekintettek.

Az 1800-as évekre, a betegség kezelésére tett próbálkozások, olyan beavatkozásokat tartalmaztak, mint a húskefével történő dörzsölés, a piócák, és bőrtapaszok. Időnként elektromos terápiát alkalmaztak és a receptekben gyakran olyan mérgező anyagokat használtak, mint a higany, a kinin és a sztrichnin.

Jean-Martin Charcot, egy párizsi klinikai orvos az 1800-as évek közepevége felé, adta az orvosok és betegek számára a betegség első klinikai leírását és kórtanát. Charcot a Párizsi Egyetem orvosi karán tanult, ahol kifejlesztette a képességet, hogy kombinálja a páciensek tapasztalatait és az orvosok leírásait a betegség kórtanának boncolási eredményeivel.

A klinikai tudomány és a kórtani korrelációk párosításával Charcot képes volt számos krónikus betegség, többek között a szklerózis multiplex, megértését előmozdítani. A betegség 1868-ban általa kiadott leírásában, Charcot leírja a demielizációs károsodásokat és sejteti a mielin szerepét a szklerózis multiplex kialakulásában. Charcot adott először nevet az SM-nek: „sclerose en plaque”. Bár az orvosok már ismerték ezt a betegséget, Charcot adott egyértelmű meghatározást a kórnak – így más orvosok is gyorsabban voltak képesek felismerni és megérteni a beteg állapotát.

Azóta a kutatók jelentős haladást értek el az SM kialakulásához és rosszabbodásához vezető folyamatok felismerésében, melyek közül számos tényező leírása az utóbbi évtizedhez kötődik. Ezekhez kapcsolódnak a jelenleg alkalmazott, az SM-es beteg testében végbemenő sejtes változásokra alapuló kezelések. És annak ellenére, hogy nagyon sok részlet nem tisztázott, úgy tűnik a kutatók egyre közelebb, kerülnek a kiváltó okokhoz és a gyógyítás lehetőségeihez.

### Idegimpulzusok, axonok, és mielin

Az idegimpulzusok szolgálnak hírvivőként az agy és a test többi részei között (az agytörzsön és a gerincvelőn keresztül), továbbítva az utasításokat és azok végrehajtási módját. Az idegimpulzusok az axonnak, nevezett az agyat és a testrészeket összekötő idegszálak mentén haladnak, és melyek az idegsejtek nyúlványai. Az axonok hossza a néhány millimétertől akár pár méter is lehet.

Az axonok hasonlítanak az elektromos vezetékekre, melyek az elektromos áramot vezetik az általuk táplált elektromos berendezésekhez. Az axonoknak ugyan úgy szükségük van egy szigetelésre, mint az otthoniunkban lévő elektromos vezetékeknek. Ilyen szigetelés nélkül, az elektromosság eltűnik vagy „rövidre záródik” haladás közben, és képtelen energiával ellátni a működtetni kívánt berendezést.

Az axonokat a **mielinnek** nevezett védőréteg borítja. A zsírokból és fehérjékből álló mielin szigeteli az axonokat és lehetővé, teszi, az idegimpulzusok optimális, folyamatos haladását. Az impulzusok normálisan 360 km/óra sebességgel haladnak az axonokban.

Az SM a **központi idegrendszer (CNS)**, mely az agyból és a gerincvelőből épül fel, működését befolyásolja. Ezt a neurológiai rendellenességet hagyományosan **demielizációs megbetegedésként** határozzák meg, mely azt jelenti, hogy az idegrostokat védő mielint károsítja, vagy pusztítja.

Az axont körülvevő szigetelés nélkül, az idegimpulzusok haladása lelassulhat, összekeverednek vagy „rövidre záródnak”, esetleg teljesen elhalhatnak. Amikor ez történik, az üzenetek az agyból késéssel, összekeveredve, vagy egyáltalán nem érkeznek meg célállomásukra. A régebben könnyen végrehajtott tevékenységek most már hosszabb időt igényelnek, nehezzé válnak, vagy kivitelezésük lehetetlenné válik.

Még néhány évvel ez előtt is, az SM kutatások elsődlegesen a mielin vesztesésre fókuszáltak. A kutatások mostanra kimutatták, hogy úgy tűnik az SM-es betegeknél az axonok is károsodnak. Ez az észlelés vezette a kutatókat, hogy olyan egyéb stratégiákat megvizsgáljanak az SM kezelésénél, mint az idegsejtek pusztulását megelőző gyógyszerek (úgy nevezett neuron védőanyagok) használata, vagy olyan folyamatokat, melyek kijavíthatják a károsodott idegeket.

Az RRMS-nél a mielin és az axonok nem tapasztalnak állandó vagy súlyos károsodást, és a tünetek általában maguktól eltűnnek, vagy nagymértékben enyhülnek, miután a fellángolás alábbhagy és a visszaesés javulásba, megy át. A mielinben és az axonokban végbemenő apró változások fordulhatnak elő, lelassítva az idegimpulzusokat, de ezek a változások gyakran nem elegendőek tünetek előidézéséhez. Az axonok mentén lelassulva haladó idegimpulzusok, azonban az elképzelések szerint hozzájárulnak az SM-esek által gyakran tapasztalt fáradtságához és kimerültséghez.

Az SM progresszív formáinál úgy tűnik a mielin és az axonok folyamatosan károsodnak. A feltételezések szerint a gyulladásozó folyamat (amikor sejtek támadnak meg más sejteket) nem játszik szerepet, e helyett úgy tűnik, a sejtek maguktól halnak el, melyet **apoptózisnak** neveznek.

Időnként, az MRI kimutatja az axon károsodási folyamatot és az agysorvadást az SM korai stádiumában. Ezek az észlelések alátámasztják azt a gondolatot, hogy az SM kezeléseket a lehető leghamarabb el kell kezdeni, a beteg kezelőorvosának tanácsai alapján.

Bizonyítékok mutatnak arra, hogy a sejtek melyek ezeket az axonokat és a

mielint újjáépítik még jelen, lehetnek a károsodások területén és lehetséges olyan kezelések megtalálására, melyek képesek aktiválni ezeket a sejteket.

## **Károsodások és fehér vérsejtek**

Bár a kutatóknak még meg kell állapítaniuk milyen anyagok, váltják ki a mielint és az axonokat károsító folyamatokat, nagyon sok ebben szerepet, játszó tényezőt már sikerült azonosítaniuk. Egy SM fellángolás kezdetekor a mielin gyulladttá válik és megdagad. Ezt a gyulladt területet nevezik **károsodásnak**. Az érintett területen a kis erek kitágulnak és aktivált fehér **vérsejtek**, jutnak az agy szöveteibe. Ezek a gyulladást okozó sejtek stimulálják a **cytokines** nevű kémiai anyag kibocsátását, melyek aktiválnak bizonyos sejteket (**makrofágoknak** /falósejtek/ nevezik ezeket), hogy károsítsák a mielint.

A fehér vérsejtek alapvető egységei az immunrendszernek és a test termeli őket, hogy harcba szálljanak az idegen anyagokkal, melyek fertőzést vagy megbetegedést okozhatnak. A legtöbb kutató azt hiszi az SM egy **autoimmun megbetegedés** – olyan, amelyben a fehér vérsejteket valami tévútra viszi és így a test saját sejtjeit, célozzák és támadják meg.

## **Makrofágok**

A fehér vérsejtek a csecsemőmirigyben, a lépben és a nyirokcsomókban letkeznek. Két fajta fehérvérsejt játszik fontos szerepet az SM-ben: a nagyobb sejtek a **makrofágok** (elnevezésük a görög „nagy evők” kifejezésből ered) és kisebb sejtek, melyeket **nyiroksejteknek** vagy **lymfocitáknak** neveznek.

A makrofágokat „takarító sejtekként” is ismerik, mivel feltakarítják a szennyezett területeket az ott található idegen anyagok beburkolásával és felfalásával – jelen esetben a mielin elpusztításával. A makrofágok **proteázokat** (fehérjebontó enzimeket) bocsátanak ki, és ezek elpusztíthatják a mielint. A makrofágok **prostaglandinokat** is termelnek, melyek egy része elősegíti a gyulladáshoz és immunfolyamatokat, míg mások ellenkezőleg éppen elnyomják ugyanezeket a funkciókat. Továbbá a makrofágok **szabad oxigén gyököket** is kibocsátanak. Ezek szintén jelentős mértékben befolyásolják az immunfunkciókat elősegítve a gyulladást és a sejtpusztulást.

## **Lymfociták**

A sok különböző lymfocita között megtalálhatók a **B-lymfociták** és **T-lymfociták**. A T-lymfociták a csontvelőben keletkeznek, és **immunoglobulinokat** (melyeket gammaglobulinoknak is neveznek) termelnek – melyek általában **antitestek** (olyan sejtek, melyek a betegségek és fertőzések ellen harcolnak). Az antitestekről most feltételezik, hogy képesek lehetnek a mielin károsítására. Ezeknek a B-sejteknek és antitesteknek a kezeléseken keresztül történő megcélzása egy másik lehetőség lehet a jövő gyógyszer fejlesztésénél.

A T-nyiroksejtek túlnyomó részét a csecsemőmirigy állítja elő. Nagyszámú



T-lymfocita található az SM-es betegek **gerincvelő folyadékában (CSF)** a fellángolások alatt. A CSF az a folyadék mely a gerincoszlopban és agyban kering és a gerincvelőt, és az agyat látja el tápanyagokkal. A T-nyiroksejtek számos különböző kategóriája a „T-sejtek” három típusát is magába foglalja.

1. **T-segítő sejtek** – melyeknek a száma a gerincvelő folyadékban megemelkedik egy fellángolás során, módosítják az immunreakciót, és „szabályozó T-sejteknek” tartják őket a T-elnyomó sejtekkel.
2. **T-elnyomó sejtek** – a kutatók csökkent számú elnyomó sejt aktivitást találtak a vérben az új fellángolások korai szakaszában, és amint azt nevük jelzi, ezek a sejtek elnyomnak egy immunreakciót. A T-elnyomó sejtek aktivitása visszatér a normális szintre egy fellángolást követően.
3. **T-ölő sejtek** – ezeket küldi a szervezet bármi ellen, amit az immunrendszer idegen anyagként értelmez, vagy határoz meg.

A makrofágokkal együtt, a T-lymfocitákat egy bizonyos inger aktiválja. Amikor ez megtörténik, a T-nyiroksejtek anyagcseréje aktívabbá válik, méretük nagyobb lesz, és egy sor citokinoknak nevezett vegyi anyagot bocsátanak ki. Ezek fehérje molekulák, melyek a sejtek közötti kommunikációban vesznek részt és közvetítőként működnek az immunreakciókban a specifikus sejtfelületi receptorokon keresztüli kölcsönhatás segítségével. A négy fajta citokin közé tartozik a:

- Interleukinok
- Lymfokinek,
- Interferonok
- Tumor nekrosis tényezők.

A citokinek funkciói (1) növelni a gyulladást és a károsodást (gyulladás-keltő) vagy (2) a gyulladás csökkentése (gyulladás gátló). A gyulladás-keltő citokinek a következők valamelyikén keresztül hatnak:

- A limfociták számának növelésével
- A makrofágok aktiválásával
- A véráramlás növelésével és a szövet ödémájával (megdagadás a folyadék visszatartás következtében)
- További fehér vérsejtek mozgósításával.

A **Th-1 (T-segítő 1) sejtek** gyulladást-keltő citokineket termelnek. Ezek a sejtek melyek úgy tűnik, rontják az SM-et, potenciálisan sérülést okozva a mielinnek és az axonokat. Ezek közé tartoznak az interferon gamma (INF-gamma), tumor nekrosis tényezők (TNF-alfa), interleukin 12 (IL-12), IL-6, IL-2, és IL-. A Th-1 sejtek számáról feltételezik, hogy megemelkedik a fellángolások alatt.

A **Th-2 (T-segítő 2) sejtek** gyulladás gátló citokineket termelnek. Ezek úgy működhetnek, hogy megállítják az SM károsító sérüléseivel összefüggő gyulladásokat. Ezek közé tartoznak, az interleukin 4 (IL-4), az IL-10, és az átalakító növekedési tényező béta (TGF-b). A Th-2 sejtek száma és aktivitása csökkenhet

egy fellángolás alatt és növekedhet a schub lezajlásával. Azok a kezelések, melyek módosítják a T-sejtek működését, Th-1 sejtől Th-2 segítő sejtté alakítva azokat, mint a Copaxone®, hatékony gyógyszerek az SM kezelésében.

## **Plazma (protoplazma) sejtek**

Az agyba bejutó lymfociták egy része plazma sejtté alakul, melyek nagyszámú immunglobulint (antitestet) termelnek. Továbbá a fellángolást követően hosszú ideig a gerincvelő folyadékban maradnak egy fellángolás után.

## **Glial sejtek**

A glial sejtek nem idegsejt típusú agysejtek, melyek támogatást nyújtanak a neuronoknak (a neuronok az agy „gondolkodó sejtjei”, ismertebb nevükön a szürkeállomány). A glial sejtek egyik az SM szempontjából lényeges típusa az **oligodendrociták (oligo)**. Az oligók a mielint termelő és tápláló sejtek. Az oligó sejtek időnként képesek helyreállítani a mielint, a „**remielizációs**” folyamattal. Amikor remielizáció történik, az SM-es személy, javulást vagy remittálást tapasztal. Sajnos a legtöbb SM-es esetenél, az oligó sejtek száma ténylegesen csökkennek, vagy teljesen eltűnnek. Ez mielin vesztést, illetve a további mielin termelési képesség elvesztését eredményez.

Az új mielint normális körülmények között a fiatal oligó sejtek termelik. Ezek az új mielin sejtek lépésenként egy másik sejtől az úgy nevezett őssejtekből fejlődnek. Ahogy az ember idősödik, ezek az őssejtek kevésbé képesek oligó sejtekké alakulni. Az idősebb oligó sejtek nem osztódnak vagy pótolják magukat. Fiatal oligó vagy őssejtek nélkül a mielin termelés, és a remielizáció gyakran lassú és nem teljes körű, ha még működik egyáltalán.

A kutatók jelenleg dolgoznak mechanizmusokon, hogy átültessenek fiatal oligókat, vagy őssejteket SM-es emberekbe, annak érdekében, hogy elősegítsék a remielizációt a károsodott területek mentén. Bár ez a folyamat nem fogja befolyásolni magát a betegséget, tartogat potenciált az idegrendszer funkcióinak helyreállítására a valamilyen tevékenységükben korlátozott pácienseknél, valamint potenciális alkalmazás lehetőségét azok esetében, akik gerincvelő sérülést szenvedtek, vagy valamilyen egyéb ideggel összefüggő betegségük van.

Egy korábbi tanulmányban glial sejteket ültettek át mielizációs rendellenességben szenvedő kutyákba. Ezek az operációk nagy mértékű mielizációt eredményeztek, és egy kutyánál a remielizáció folytatódott és terjedt jó néhány hónappal az átültetés után.

Egy másik lehetőség van az SM-es páciensek károsodott axonjai körüli sérülésekben. Mint korábbi tanulmányok érzékeltették a sejtek remielizációs képessége, még mindig létezhet ezeken a területeken, és kutatók találhatnak olyan módszereket, melyekkel aktivizálni lehet ezeket a sejteket.

A szigetelő mielin a központi idegrendszer mellett megtalálható két további rendszerben – a **perifériás idegrendszerben (PNS)**, mely a gerincvelőt a végtagokkal összekötő idegekből áll, és az **autonóm idegrendszerben (ANS)** mely

az olyan önkéntelen testi funkciókat koordinálja, mint a légzés, az izzadás, és a szívverés.

Úgy tűnik ezeket a rendszerekre nincs hatással az SM. Néhány SM-es személy, azonban, tapasztalhat az ANS nem megfelelő működésére utaló tüneteket. Egy kísérlet I. fázisában mielin építő sejteket vettek ki a PNS-ből (úgynevezett „Schwann sejteket”) és beültették egy SM-es páciens agyába, hogy megfigyelhessék, hogy ezek a sejtek képesek-e új mielint létrehozni a CNS-ben. Több tanulmány végrehajtását tervezik ennek az úttörő kísérletnek az eredményeitől függően.

Másik az SM-ben szerepet játszó gliál sejt az asztrocita, egy sejt mely normál körülmények között az axonokat támogatja. Az asztrociták számukban és méretükben megnövekedve érkeznek a mielin károsodás helyére, valószínűleg hozzákapcsolják magukat az axonhoz és megakadályozzák a remielizációt. A gliózis az asztrociták túlszaporodása, és hegeket képez az axon körül.

## **A vér-agy gát és az adhéziós molekulák**

Az asztrociták funkciói közé tartozik a véredények és az egyéb CNS sejtek közötti oldható anyagok átjutásának szabályozása. A CNS szöveteinek eléréséhez, a sejteknek keresztül kell jutniuk a **vér-agy gáton (BBB)**. Normális körülmények között az anyagok véredények falán a CNS-be való átjutási képessége nagyon korlátozott. Ezt azt jelenti, hogy nagyon sok sejt, többek között azok, melyek kért okozhatnak, normálisan képtelenek átjutni az erek falán és megtámadni a CNS sejtjeit.

Az SM-nél, a fehér vérsejtek képesek átjutni a BBB-n és megtámadhatják és pusztíthatják a mielint. Kutatások igazolták, hogy a BBB-t módosítani kell az SM számára, hogy elsődlegesen megkezdje, és végül a demielizáció megtörténjen.

Az **adhéziós molekulák** fehérje szerkezetek, melyekről feltételezik, hogy segítik az immunrendszer fehér vérsejtjeinek átjutását a BBB-n. Ezek a molekulák a fehér vérsejtek felszínén és a véredények falának bélését alkotó sejteken vannak. A fehér vérsejteknek először a véredények falának béléséhez kell tapadniuk (vagy ragadniuk) az adhéziós molekulák segítségével, mielőtt átjuthatnak a vér-agy korláton, a központi idegrendszerbe.

A kutatók új anyagokkal kísérleteznek, melyek blokkolhatják ezeket az adhéziós molekulákat, ezáltal megakadályozva az immunrendszer sejtjeit, hogy átjussanak a vér-agy korláton és elérjék a mielint. A tényezők, melyek a feltételezések szerint lehetséges, hogy növelik a BBB átjárhatóságát, magukba foglalják a vírusfertőzéseket és vakcinákat.

## **Lepedékek (Plakkok)**

Miután a mielin gyulladásba jön, és vér szivárog a területre (makrofágokat és limfocitákat szállítva) néhány lényeges változás történik.

- A T-elnyomó sejtek (azok, melyek elnyomnak egy immunválaszt)

száma csökken

- A Th-1 sejtek (azok, melyek elsődlegesen elősegítenek egy immunreakciót a cytokineken keresztül) száma megemelkedik
- A T-ölő sejtek és antitestek a feltételezések szerint célba veszik és megtámadják a mielint és az axonokat, mintha azok (betegséget és fertőzést okozó) idegen anyagok lennének.
- A makrofágok (vagy falósejtek) ezt követően elvégzik a „takarítást” felfalva és megemésztve a károsodott mielint.
- Az oligók, azok a sejtek melyek új mielint lennének képesek termelni, száma lecsökken vagy eltűnnek.
- Az asztrociták száma és mérete megnő, vastag tömör szövetet alkotva a többi sejttel ugyanezen a területen. Ez a folyamat szilárd szövetet képez az axonok mentén, mely hasonló egy sebhelyhez vagy heghez.

Elterjedtebb nevük plakk vagy heg, ezek az asztrociák által létrehozott megvastagodott szövet képződmények, mint fehér foltok tűnnek fel az MRI vizsgálatokon. A hegek méret, szám és elhelyezkedésbeli változásai meghatározhatják a páciens tüneteinek típusát és súlyosságát, továbbá az orvos számára egy vizuális összehasonlítási lehetőséget, mellyel nyomon követheti a betegség alakulását és fejlődését.

A plakkok hatással lehetnek egy axonra, vagy több axont is betakarhatnak. Méretük változó, a gombostűfej méretűtől egészen a 2,5 cm hosszúságot is elérhetik. Ahogy a hegek akkumulálódnak vagy méretük növekszik, a központi idegrendszer funkciói romlanak.

Érdekes módon a hegek gyakran széles körben oszlanak el az agyban és a gerincvelőben, és nagyon sok nem is okoz kézzelfogható problémákat. A „szklerózis multiplex” meghatározás ezeknek a hegeknek a felfedezéséből ered. A multiplex kifejezés a nagyszámúra utal, míg a szklerózis szó a hegekre.

Szem előtt kell tartani, azonban, hogy a gyulladás nem minden esetben eredményezi a mielin károsodását és hegek képződését. Néhányan teljesen rendbe jönnek a fellángolást követően, bármilyen zavar jele nélkül. Hogy mi utasítja a sejteket hegek képzésére, az még mindig ismeretlen a kutatók előtt. Hogy mi tartja vissza a hegeket a kialakulástól az legalább ennyire rejtélyes. Th-2 sejtek tűnnek fel és bocsátanak ki gyulladást gátló cytokineket, melyek az egyik tényezők lehetnek a károsodás megállításában.

Gyulladás csak az SPMS korai stádiumaiban fordul elő, és később elsődleges degeneráció okozza a mielin és az axonok károsodását. Ebben az időszakban **apoptózis** történik, és a sejtek egyszerűen elpusztulnak. A későbbiek a progresszív SM egyéb formáira is igazak.

## Lehetséges okok

Bármilyen betegség okai a következő kategóriák egyikére vagy több kategóriára vezethető vissza: **mérgezés, keringési, anyagcsere, öröklődés, veleszületett, degeneratív, lelki eredetű, tumorok, trauma, fertőzés és allergia.** Nagyon

sok ezek közül a kategóriák közül úgy tűnik nincs kapcsolatban az SM-el. Azok a kategóriáknál, melyek úgy tűnnek, szerepet játszanak az SM megszerzésében, a legtöbb kutató támogatja azt a teóriát, hogy az SM inkább ezeknek a tényezőknek a kombinációjaként alakul ki, mint egy kiváltó ok következtében.

A legvalószínűbb kondíciók, melyek összefüggésbe hozhatók az SM kifejlődésével a következők:

- Öröklődés (a genetikai fogékonyság tekintetében)
- Fertőzés (különösen egy lassú aktivitású vírus, vagy baktérium, mely sok éven keresztül nyugalmi, nem aktív fázisban, maradhat)
- Allergia (autoimmunitás, amikor egy személy „allergiás” lesz a saját testszöveire)

Egyéb tényezők közé tartozhatnak:

- A keringés (a vérkeringéssel kapcsolatban)
- Mérgező anyagok/anyagcseretermékek akkumulálódása

## Öröklődés

Bár az öröklődés nem az SM kiváltó oka, pl. egy személy gyerekeinek 50 százaléka nem kapja meg ezt a betegséget, a genetikai hajlam öröklődését nem lehet kizárni. Mint arról korábban említés történt, bizonyos nemzetiségek fogékonyabbak, mint mások. Ez a tendencia emelkedik, ha egy meghatározott egyén valamelyik családtagja szklerózis multiplexes. Például, a egy amerikai esélye, hogy az SM kifejlődik az adott személynél egy az ezerhez (0,10 százalék). Amikor valamelyik családtagja SM-es, a szklerózis multiplex kockázata 3-4 százalékkal megnő a többi családtagnál.

Technikailag, hogy egy rendellenességről kijelenthessük, hogy öröklődő, a páciensek testvéreinek több mint 25 százalékanak, és gyerekei több mint 50 százalékanak kell érintettnek lenniük. Bár az SM-et nem lehet öröklődő betegségnek minősíteni, a kutatások szerint a szklerózis multiplexes páciensek öt százalékanak van él testvére ugyan ezzel a betegséggel, és közeli rokonainak 15 százaléka szklerózis multiplexes, ami sokkal nagyobb valószínűség, mint az általános népességnél.

Az ikrek tanulmányozása is alátámasztja a genetikai fogékonyságot. A két-petéjű ikreknél annak valószínűsége, hogy mindketten SM-ben betegszenek meg öt százalék, szemben az egypetéjű ikreknél megfigyelt 31 százalékkal. Továbbá, a tünet nélküli SM károsodások felfedezése az „egészséges” egypetéjű ikertestvérek több mint 50 százalékanál fordul elő.

A kutatók azonosították az immunválasz gént a hatodik, **HLA DR2** nevű kromoszómában. Gyakori az Észak Európaiaknál, a legtöbb SM-es embernél előfordul egy közeli rokonságban lévő gén. Egy egyedülálló közös HLA antigén megtalálása az összes SM-es betegnél, él azoknál, akik a legfogékonyabbak a betegségre nem valószínű. A kutatások többszörös genetikai tényezők közreműködését feltételezik.



## Fertőzés

Több mint 100 évig, a fertőzésről (vírus vagy baktérium közreműködésével) gyanították, hogy fontos szerepet játszik az SM kifejlődésében. Egy „**lassan ható**” vírus – olyan mely évekig nyugalmi állapotban lehet, mielőtt kiválhat egy betegséget – is szerepet játszhat. Három lényeges felfedezés támasztja alá vírusok lehetséges szerepét a szklerózis multiplex kialakulásában.

(#1) az első felfedezés kimutatta a kapcsolatot az SM magasabb számú előfordulása és a **környezet** között (különösen az egyenlítővel való távolságot) egy személy életének első 15 évében. Ez alátámaszthatja a gyermekkori expozíciót egy vírusnak, melyet egy hosszú nyugalmi periódus követ. Egyéb krónikus betegségekről, mint a Parkinson kór, régóta ismeretes, hogy ugyanazt a földrajzi mintát követik, mint az SM.

Kisebb kockázatú területre történő költözés úgy tűnik, nem csökkenti az SM kockázatát, hacsak a költözés nem gyermekkorban történik. A terület, ahol egy ember életének első 15 évét eltölti meghatározónak, tűnik az SM később történő diagnosztizálásának valószínűségét.

Egyéb a földrajzi szélességgel és az esetek növekvő számának előfordulásával kapcsolatos teóriák a következőkkel kapcsolatosak:

- Éghajlat (párás, hideg időjárásával és a csökkent ultraibolya sugárzás mennyiségével)
- Környezet (beleértve az étrendet és az életstílust)
- Tisztaság (higiénia)
- Etnikai immunitás

Az SM legmagasabb számú előfordulását a leggazdagabb, legsterilebb országokban diagnosztizálják. A szegényebb, alacsonyabb higiéniai szintű országokban figyelik meg az esetek előfordulásának legalacsonyabb arányát. Ez alátámasztja azt a teóriát, hogy egy korai, tisztább területen nem előforduló vírus, vagy baktérium expozíció lehetővé teszi egy ember számára, hogy immunitást fejlesszen ki az SM-el szemben.

(#2) a második felfedezés egy vírus nyomainak jelenlétét érinti. Például, **vírus antitestek** abnormálisan magas szintjét állandóan megtalálják az SM-es embereknél, csakúgy, mint különböző **vírus részecskéket**, melyek további jelei a **vírusfertőzésnek**. Bár az SM-el közvetlen összefüggésbe hozható vírust még nem azonosították, az elmúlt 50 évben végrehajtott tanulmányok több mint 10 antitest típust találtak az SM-esek gerincvelő folyadékában.

A legtöbb SM-es embernél megtalálható legalább egy vírus antitest típust, de inkább több. Különös érdeklődés övezi a **kanyaró**, a **herpesz**, a **humán T-sejtes lymphóma** és az **Epstein-Barr vírusokat**. A gondolat, hogy több vírus okozza, vagy hozzájárul az SM kialakulásához szintén erősen lehetséges.

Korai tanulmányok kimutattak egy érdekes korrelációt a **kutyák szopornyica vírusának (CDV)** drámai emelkedése egy adott terület kutya populációjánál és az SM-es megbetegedések hasonló mértékű növekedésében 10 évvel később.

Ezt a tényt dokumentálták mind Izlandon, mind a Nagy Britannia körüli szigeteiken.

A környezeti és szélességi tényezők összekapcsolása valószínűleg azért lehetséges, mert a CDV a hideg, nedves területeken virul (ott, ahol az emberek és a kutyák többnyire a házban összezárva élnek). A CDV gyorsan elveszti aktivitását melegebb éghajlaton (ahogy ezt az egyenlítőhöz közel tapasztalták). AZ egymást követő tanulmányok azonban nem voltak képesek kimutatni semmilyen összefüggést, ezért a **CDV-t nem tekintik plauzibilis tényezőnek** az SM kialakulásában.

A kutatók egyetértenek abban, hogy az SM nem átvihető. Más szavakkal, nem tartják fertőzőnek, tehát nem megy át egyik emberről a másikra (kivéve genetikailag). Az SM-es betegek házastársa nincs nagyobb kockázatnak kitéve, mint bárki más, és a szklerózis multiplex előfordulása sem magasabb az örökbe fogadott gyerekek körében.

A kutatók találtak bizonyítékot arra vonatkozólag, hogy a **herpesz vírus** szerepet játszhat az SM kialakulásában. A vírus magas koncentrációját találták meg SM-es betegek boncolásakor az agyban észlelt hegek szélein, míg az egészséges emberek agyában nem volt mérhető mennyiségű vírus. Ez a vírus, a **humán herpesz vírus-6 (HHV-6)**, ugyanaz, mely a gyermekkori rubeolát (rózsahimlő) okozza. A becslések szerint az amerikaiak 90 százaléka fertőzött ezzel a betegséggel, mely általában csecsemőket és kisgyermeket érint, és enyhe lázat okoz.

Egy mostanában készült tanulmányban olyan sejteket találtak, melyek aktívan meg voltak fertőzve HHV-6 vírussal a CNS szövetben 11-ből 8 (73 százalék) SM-es betegnél. Az aktív demielizációt mutató szövetmetszeteknek a 90 százaléka volt HHV-6 fertőzéses sejtekre pozitív. A betegség aktív sejtjei nélküli szöveteknél, csak azok 13 százaléka volt megfertőzve a vírussal. 28 nem szklerózis multiplexes személy CNS szöveteinek vizsgálatakor, csak kettő volt HHV-6-al fertőzött, és mindkettőnél HHV-6 leukocitás encephalitist állapítottak meg.

Aktív HHV-6 fertőzést találtak a tesztelt 41 SM-es betegek vérmintáinak 54 százalékánál is.

Összehasonlítva azokat szklerózis multiplexeseket, akiknek a vérében kimutatták az aktív HHV-6 fertőzést azokkal akiknél ez nem volt jelen, nem találtak különbséget a betegség típusainak vonatkozásában. Akik pozitív teszttel rendelkeztek, azonban, sokkal fiatalabbak voltak, és rövidebb ideje volt szklerózis multiplexük, mint azoknak az SM-eseknek, akiknél a teszt negatívnak bizonyult, jelezve egy lehetséges változást az idő múlásával az SM kórlefolásában. Ettől függetlenül, az SM és a HHV-6 vírus közötti ok okozati kapcsolatot még meg kell találni.

Az Epstein-Barr vírust (EBV) is összefüggésbe hozzák a szklerózis multiplexszel, és néhány tudós szerint szerepet játszik a betegség kórfejlődésében vagy kialakulásában. Ez a vírus a herpesz vírusok családjába tartozik és elsődlegesen

a mononucleosis okozásáért ismert. Az EBV-t egyéb betegségekkel is összefüggésbe hozzák, beleértve a különböző rákos megbetegedéseket, és az idegrendszert, érintő rendellenességeket.

Az EBV nagyon gyakori és az amerikai felnőtt népesség 95 százalékát fertőzheti meg a 40 éves életkorra. Két a Harvard Egyetem Ápolói szakán végrehajtott tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a vérükben magas EBV antitest szintet mutató nők négyszer nagyobb valószínűséggel betegszenek meg szklerózis multiplexben, mint azok a nők, akiknél nem találhatók meg ez a magas antitest szintek. További kutatások kimutatták, hogy az EBV antitesttel nem rendelkező embereknél ritkán diagnosztizálnak SM-et.

Ezek az észlelések nem bizonyító erejűek az SM kórtörténetében jelenlévő vírusok vonatkozásában. Míg ezek a tanulmányok megemelkedett számú bizonyítékot jeleznek aktív vírusok, vagy vírusantitestek jelenlétére a szklerózis multiplexeseknél a nem SM-sekkel összehasonlítva, a kutatók nem tudják, hogy ez alátámaszt-e egy okot, vagy egy hatást. A szklerózis multiplexesek immunrendszere túl aktívnak tűnik, egy ember szervezete erősebben reagálhat egy nyugvó vírusra, mint azok, akik jobban szabályozott immunrendszerrel rendelkeznek. Akárhonnan vizsgáljuk, ezek az észlelések további kísérleteket fognak eredményezni, és talán a vírus ellenes gyógyszerek használatához az SM kezelésében.

(#3) a harmadik észlelés az, hogy tanulmányok mutatják, a vírusok miképpen okozhatnak hasonló relapszusokkal és remittálásokkal, továbbá demielizációval járó betegségeket állatoknál. Az elsődleges tesztek gyakran hajtják végre olyan laboratóriumi állatokon, melyeket **kísérleti allergiás encephalomyelitissel (EAE)** „fertőznek” meg.

Az EAE autoimmun betegség, mely akkor alakul ki, amikor az egészséges állatokba a kutatók előlt tuberkulózis organizmusokat tartalmazó mielint vagy bizonyos mielin fehérjéket injektálnak. Az EAE hasonlóan viselkedik a szklerózis multiplexhez, és lehetővé teszi a kutatóknak, hogy a demielizációval járó megbetegedés nagyon sok aspektusát tanulmányozhassák. Különbségek azonban vannak a két betegség között, és míg nagyon sok gyógyszer, hatással van az EAE-re az állatoknál, néhánynak van csak hasonló hatása az SM-re.

Az SM egy másik kísérleti modellje a **Theiler egér/patkány által terjesztett encephalomyelitis vírusa (TMEV)**. Gerincen keresztül történő beoltással, fogékony egerekbe be lehet juttatni ezt a betegséget, mely utánozza az SM-el járó gyulladást és demielizációt.

A szklerózis multiplexnek ezek a kísérleti modelljei jobb betekintést nyújtanak a kutatóknak az SM-nél előforduló sejtes folyamatokba. Szintén nagyon fontosak az új kezelések kifejlesztéséhez, lehetővé téve a kutatóknak a különböző új anyagok biztonságosságát, hatását és a reakciókat, mielőtt az ember kísérletek megkezdődnének.

## Allergia

Technikailag az SM az allergia fejezetbe került besorolásra, de ez nem a ha-



gyománys allergiákhoz hasonlít, olyanhoz, melyet bárki egy olyan kívülről érkező anyaggal hoz összefüggésbe, mint például a virágpór, vagy por. Ehelyett, ez az allergia az **autoimmunitásra** utal, ami akkor fordul elő, amikor egy személy a saját szöveteire lesz „allergiás”, és ellenanyagokat kezd termelni, melyek megtámadják az egészséges sejteket.

Úgy tűnik az SM az olyan antitestekért felelős, melyek a mielin és az axonok megtámadását okozza. További autoimmun megbetegedések közé tartozik a reumás láz, a reumás ízületi gyulladás, a bőrfarkas és a miaszténia.

## Trauma

A gondolat, hogy egy sérülés vagy akár a stressz is meggyorsíthatja az SM rohamot vagy egy fellángolás kiváltását hosszú ideje viták tárgya a kutatók, orvosok és páciensek körében. Számos tanulmányt hajtottak végre, hogy megkísérljenek betekintést nyerni ebbe a teóriába. A legtöbb esetben az eredmények nem bizonyultak perdöntőnek, bár nagyon sok szklerózis multiplexes állítja, hogy egy meghatározott **trauma vagy stresszes eset** fordult elő az SM rohama vagy a betegségének rosszabbodása körüli időben.

## Keringés

A vérkeringéshez kapcsolódóan, a keringési okokat a legutóbbi időig nem tartották valószínűnek. Egy tanulmány megállapította, hogy a szklerózis multiplexesek 50 százaléka számolt be migrénes fejfájásokról, míg egy másik tanulmány a migrénes fejfájások előfordulásának kétszer magasabb számát mutatta ki az SM betegeknél, mint a kontroll csoport tagjainál. A páciensek egyharmada számolt be migrénes panaszokról a betegség diagnosztizálását megelőző időszakban, és a betegek 20 százaléka beszélt a migrén családi történetéről, szemben a kontroll csoport 10 százalékos arányával.

Ez az új információ elvezethet a keringési rendszer és a betegség kapcsolatahoz a páciensek egy alcsoportjánál. Egy magyarázat, azonban az lehet, hogy a szklerózis multiplexszel összefüggésbe hozott genetikai tényezők, szintén kapcsolatba hozhatók a migrénnel is, és ebben az esetben az összefüggés nem lehet véletlen.

## Teóriák kombinációja

Lehetséges, hogy a szklerózis multiplex egy olyan betegség, mely egy lassan ható vírusfertőzéssel kezdődik, mely autoimmun rendellenességként folytatódik egy genetikailag fogékony személynél. Az új klinikai SM fellángolások egy része olyan, gyakran előforduló vírusos betegséget követően kezdődhet, mint a megfázás, vagy az influenza. Ha az immunrendszert már megterheli egy lassan ható vírus, egy frissen szerzett vírusos betegség hozzájárulhat az SM kialakulásához, vagy rosszabbodásához.

Egy teória, számításba veszi azt a gondolatot, hogy az immunrendszer rosszul ismeri fel a mielin egy részét, melynek szerkezete nagyon hasonló egy ví-

rusra (**molekuláris mimikri**). Az immunrendszer ilyenkor tévesen a mielint pusztítja el. Egy másik teória egy a mielint károsító vírusfertőzéssel kezdődik, majd a vírus kis mennyiségű mielint juttat a véráramba, melynek eredménye egy olyan autoimmun válasz, mely felveszi a harcot az „idegen anyag” ellen.

Továbbá, a vírusfertőzések aktivizálják a T-limfocitákat, melyek **interferon-gammát (IFN-gamma)** kezdenek kibocsátani. Az IFN-gamma egy cytokin mely ösztönzi az immunrendszert, hogy támadjon meg és pusztítson el sejteket. Klinikai tanulmányok igazolták, hogy az IFN-gamma kezelés rontja az SM-et.

Az interferon-béta (IFN-béta) szintén a testben képződik, de ez segíti lelassítani az SM-et a célfelismerés csökkentésével, a károsodott vér-agy gát helyreállításával, és a gyulladáskeltő cytokinek számának csökkentésével. Három INF-béta gyógyszer áll jelenleg rendelkezésre, a Betaseron<sup>®</sup>, az Avonex<sup>®</sup>, és a Rebif<sup>®</sup>, melyeket egytől egyig jóváhagytak az RRMS betegek hosszú távú kezelésére az Egyesült Államokban.

# Diagnózis és labortechnológia

## Hogyan diagnosztizálják az SM-et és a betegség aktivitásának mérésére alkalmazott eszközök

### Az SM diagnózisa

Amikor egy személynél RRMS-t diagnosztizál, az orvos a neurológiai rendellenesség több epizódját keres. Később, az élet folyamán az RRMS gyakran átmegy progresszív formába (SPMS). A PPMS-nek nincsenek elkülöníthető epizódjai (relapsusok, fellángolások), és az orvosoknak egy progresszív kurzust kell figyelniük legalább hat hónapon keresztül. Általában laboratóriumi vizsgálatokat kell végrehajtani, lehetővé téve az orvosoknak a további bizonyítékok megszerzésére az SM alátámasztására, és az egyéb betegségek kizárására. Az MRI általában nagyon hasznos eszköz az SM diagnózisában.

Elsődlegesen, az SM-et csak, mint „lehetséges” megbetegedést határozzák meg, míg az érintett páciens biztos diagnózist szeretne kapni. A tünetek, melyek az SM-et jelezhetik, különösen a fiatal felnőttek körében, magukba foglalják a csökkent látást, a zsibbadást, a fáradtságot, a hőérzékenységet, és Lhermitte jelet.

Mielőtt bármilyen diagnózist fel lehet állítani, azonban az orvosnak ki kell zárnia az egyéb betegségek lehetőségét. Az SM vagy egyéb hasonló állapotnak a diagnózisánál, különböző tesztek, vizsgálatokat, és osztályozási rendszereket használnak, a **jelentkező tünetek és a klinikai tüneteket nem mutató betegség aktivitás mérésére.**

### Kurtzke kiterjesztett képesség csökkenési állapot skála és a funkcionális rendszer

Az orvosoknak számos mérés áll rendelkezésre egy páciens állapotának értékelésére. Ezek a skálák, indexek, tesztek és profilok arra szolgálnak, segítsék az orvost a páciens képességeinek és korlátozottságának pontosabb mérésében, olyan területeken, mint mozgás, erő, koordináció, felfogás, látás, beszéd és egyéb funkciók.

Ezek az általánosan elfogadott és használt mérési rendszereken keresztül, az orvosok rögzíteni tudják pácienseik állapotát és az ezt, követő javulásokat, relapsusokat, vagy betegség progressziót. Ezek a mérési rendszerek különösen jól alkalmazhatók klinikai kísérleteknél. Lehetővé teszik a fejlesztés alatt álló gyógyszerek tudományos értékelését olyan szempontból, hogy a kezelt csoport állapota javul-e vagy romlik a kontrol csoporthoz képest. Az ilyen mérési lehetőségek nélkül a kezelések sikeressége vagy sikertelensége sokkal szubjektívebb lenne, és jobban ki lennének téve a kiértékelési hibáknak.

Az SM-es közösségek körében legszélesebb körben a **Kurtzke Kiterjesztett Korlátozottsági Állapotjelző Skála (EDSS)** ismert. Kurtzke először 1955-ben

mutatta be szisztémáját, Korlátozottsági Állapotjelző Skála néven. Egytől tízig terjedő egész számokat a használt a korlátozottság mérésére, főleg a mozgás tekintetében. A nulla a normális neurológiai vizsgálati eredményeket jelölte, az alacsonyabb számok (kb. egytől hatig) az enyhébbtől a közepes tüneteket jelölte; a magasabb számok (hétől kilencig) a súlyosabb korlátozottságot, és a 10-es szám a beteg halálát jelölte. A mérések pontosabbá tétele érdekében, Kurtzke „kiterjesztette” a mérési skálát fél pontokat adva az egész számok közé. Az EDSS-t a **Kurtzke Funkcionális Rendszerével (FS)** együtt használják. Ez a központi idegrendszer nyolc, olyan nagy funkcióját vizsgálja és méri, melyre hatással lehet az SM (mint mozgás, érzékelés, végbél, és hólyag, látás, felfogás, stb.) Ezeket egy nullától (normális) hatig (súlyos) terjedő skálán értékelik.

Az EDSS és az FS alapvető eszközök voltak a szklerózis multiplex kezelésének a fejlesztésében. Nagyon lényeges szerepük van a diagnózis felállításánál, a kezelési rendben, és az általános beteggondozásban.

Egy újabb mérési rendszer az **SM Funkcionális Kompozit Skála**. Ettől azt remélik, még érzékenyebb lesz, mint az EDSS és az FS, a járási képesség mérésével, a felső végtagok funkcióit (a kilenc-lyukas túske teszttel), és az észlelési (kognitív) funkciókat a Ritmusos Hallási Sorozat Hozzáadási Teszttel (PASAT).

## **Mágneses Rezonancia Leképezés**

A **Mágneses Rezonancia Leképezés (MRI)** fantasztikus eszköz az SM diagnózisában és klinikai kísérleteinél. Képes az egyes betegeknél a betegség belső előre haladásáról képeket nyújtani. Az MRI egy komputerból, rádiófrekvencia gerjesztőből és egy nagy elektromágnesből áll.

Az MRI segítségével, sokkal sikeresebben lehet felderíteni az SM által okozott károsodásokat, mint a többi rendelkezésre álló készülékkel. A rendszeres időközönként, például félévente, megismételt MRI vizsgálatok lehetővé teszik egy kezelés sikerességének gyors, viszonylag rövid időn belül (néhány hónap a néhány évvel szemben), és pontos értékelését.

Az agyról készített MRI-t közel 20 éve alkalmazzák a szklerózis multiplex diagnózisában. Nagyon nagymértékben növelte az SM diagnózisok pontossági arányát, és segítséget nyújtott az orvosoknak és a kutatóknak a betegség progressziójának megértéséhez. Az MRI-n keresztül az orvosok meghatározhatják az új károsodások kiterjedését, az általuk okozott károkat és a betegség általános aktivitását. Az SM-t tevékenysége gyakran „szubklinikai”, ami azt jelenti, hogy a betegség az MRI szerint aktív, de a páciens nem tapasztal tüneteket.

Az MRI képeken az orvosoknak a „térben és időben elszóródott károsodásokat” kell figyelniük, mielőtt a konkrét SM diagnózisát kimondhatnák. A károsodások több mint egy helyen történő felbukkanásának bizonyítékait kell megtalálniuk a CNS fehérállományának különböző részeiben.

Az SM diagnózisával foglalkozó nemzetközi fórum újraértékelte az SM azonosítására vonatkozó kritériumait. A **McDonald kritériumként** ismert új irányvonalak a károsodásokra helyezik a hangsúlyt, térben és időben egyaránt,

felhasználva az MRI-vel tapasztaltakat, melyek integrálásra kerülnek a klinikai és egyéb diagnosztikai technikákba. Ezek segítenek a megerősíteni az SM diagnózist azoknál, akiknél a tünetek változatosan jelentkeznek, így az orvosok meghatározhatják, ha a páciens: (1) szklerózis multiplexes, (2) valószínűleg SM-es, (3) nem szklerózis multiplexes.

Időnként egy **gerinc MRI** vagy **kiváltott-képesség teszt** (vizuális és szomato-szenzoros) segítséget nyújthat további károsodások kimutatására, melyek a diagnózis megerősítéséhez szükségesek. Szintén, egy második MRI megmutathat olyan károsodást, melynek az előző MRI-n még nem volt jele, kimutatva az „időbeni szóródást”.

A **T2-súlyozott MRI képek** számos patológiai változást mutatnak ki, mint gyulladást, ödémát, demielizációt, gliózist és axon károsodást. A **gadolinium erősített T1- súlyozott MRI képek** megmutathatják az aktív károsodásokat és azokat a területeket, ahol a BBB (vér-agy korlát) megszakadt. A gadolinium egy kontraszt anyag, melyet a páciens ereibe fecskendeznek, hogy segítse az új tevékenységek meghatározását a BBB sérülésein keresztül.

Az MRI használata egy klinikai kísérlet eredményének mérésére nagyon sok előnnyel jár. A kutatóknak azonnali visszajelzést ad egy beteg betegségének aktivitásáról a kísérlet előtt, alatt és után. Az MRI mérhető és reprodukálható eredményeket nyújt a kezelés hatékonyságának meghatározásához. Az MRI nagyon érzékeny eszköz a betegség aktivitásának felderítésében, ami 5-ször, tízszer gyakoribb, mint a klinikai relapszusok előfordulása.

MRI vizsgálatot kell végrehajtani, amikor ez lehetséges, de egy személynél a szklerózis multiplexet csak az egyén tünetei alapján is lehet diagnosztizálni. Az MRI rutinszerű ismétlése nem ajánlott (az SM szakértők fóruma szerint), hacsak nem szükséges egy kezelés váltás eldöntéséhez. Néhány neurológus, azonban két-háromévente elvégeztet MRI vizsgálatot az SM páciensei folyamatban lévő kezeléseinek és értékelésének részeként.

## **Felelevenített képességek**

A felelevenített képességek segítenek kimutatni azokat a károsodásokat, melyek nem okoznak tüneteket, bizonyítékot nyújtva a lelassult idegimpulzusokra. A felelevenített vizuális képességek mérik a látóidegeken végigfutó idegimpulzusok sebességét és amplitúdóját. Ez egy nem behatoló jellegű teszt, mely egy a koponya hátsó részére helyezett elektróda segítségével méri a kardiális (külső réteg) jeleket. A vizsgált személynek egy izgató vizuális képet mutatnak – általában egy váltakozó sakktábla mintát – és az elektród kimutatja az idegimpulzus érzékelésének időpontját.

A **szomatikus szenzoros felelevenített képességek** a bőr és a mély szövetek érzékelésével kapcsolatosak. Ezek mérik az impulzusok vezetését, a lábakra és a karokra mért elektromos ingerekkel, míg az elektródák az idegek jelzését érzékelik, amikor azok elérik a fejbőrt.

Az agytörzsszel és a hallással kapcsolatos felelevenített képességek vizsgálhatók (hallásra) is végre lehet hajtani. Míg a felelevenített képességek felderíthet-

nek az idegimpulzusok lassulását tünetek hiányában (utalva egy abnormális folyamatra), az MRI-t ma már általánosan használják a betegség szubklinikai aktivitásának bizonyítékainak megtalálására.

## **Mágneses Rezonancia spektroszkópia**

Egy az MRI-hez hasonló készülék a **mágneses rezonancia spektroszkóp (MRS)**, melyet az agyban előforduló kémiai változások mérésére használnak. Ez információkat nyújt az axonok károsodásairól és az SM károsodások által okozott veszteségekről, továbbá meghatározza a korai jelölöket a károsodások fejlődése során. Az MRS-t nem használják rutinszerűen, különösen hasznos az új anyagok klinikai kísérletei során.

## **Gerincvelő Folyadék Analízis**

Gerincvelő folyadék (CSF) analízise javasolt időnként a betegség aktivitásának vizsgálatára, vagy további bizonyíték biztosítására a diagnózishoz. Az MRI bevezetése óta, ezt a vizsgálatot már ritkán alkalmazzák. A szklerózis multiplexes személyeknél, a CSF gyakran mutat ki oligoclonalis immunglobulint, mely abnormális antitesttermelést jelez.

A CSF analízis végrehajtásához, meg kell csapolni a gerincoszlopot. Helyi érzéstelenítést követően egy tűt szúrnak a gerinccsigolyák közé, a hát alsó részén. Kis mennyiségű CSF-et szívnak fel a tűbe.



# Klinikai Kísérletek

## Miképpen hajtják végre a kezelési kísérleteket, az SM által okozott nehézségek, és a kísérleti fázisok

### Kezelési kísérletek végrehajtása

Amikor kezelési kísérleteket (közismertebben „**klinikai kísérletek**”) hajtának végre, a résztvevők egyik fele gyakran kap **placebót**. A placebo egy olyan gyógyszer, mely nem tartalmaz aktív hatóanyagot, vagy nincs semmilyen fiziológiai hatása. Azok, akik a placebót kapják az úgynevezett „**kontroll csoportba**” tartoznak és úgy is, említik őket, mint a „**kontroll**”.

A kontroll csoport tagjai mutatják meg a kutatóknak, mit tapasztalna a kezelt csoport pontosan ugyan azon körülmények között a gyógyszer nélkül. A kontroll csoport és a kezelt csoport eredményeit összehasonlítva a gyógyszer hatékonysága pontosan értékelhető.

Amikor klinikai kísérleteket hajtának végre, nagy erőfeszítéseket tesznek, hogy a kezelt csoport tagjai annyira hasonlóak legyenek a kontroll csoport tagjaihoz, amennyire ez csak lehetséges. Ezeket a kísérleteket általában „**randomizálják**” (véletlenszerűsítik), mely azt jelenti, hogy a résztvevőket véletlen számok szerint sorolják be a kezeléssel vagy kontroll csoportba.

Az „**egyszeresen-vak**” kísérletben, a résztvevők vagy az értékelő orvosok ne tudják ki kapott a tényleges gyógyszerekből és ki kapott placebót. A „**duplán-vak kísérletnél**” sem a résztvevők, sem a gyógyászati vagy értékelő csoport tagjai nem kapnak információt arról, ki kapott gyógyszert, és ki placebót. Az eredményeket egy különálló, független orvosi-értékelő csapat tagjaival ismertetik, akik pontosan tudják, mit kaptak az egyes páciensek. A tanulmányok szerint a duplán-vak kísérleteket „**szigorúbbnak**” (tudományosabbnak, vagy pontosabbnak) tartják.

A tanulmányokat, ahol a kezelt és a kontroll csoport tagjainál a kezeléseket előre meghatározott idő eltelte után felcserélik „**keresztpróbáknak**” nevezik. Ezek nem különösebben gyakoriak az SM gyógyszer kísérleteknél, mivel a betegség reagálása a kezelésre gyakran lassú, és nem kezdődik, vagy végződik azonnali hatással.

Jellemzően a szklerózis multiplexre, a placebo csoport tagjai közül néhányan az állapota az aktív kezelés nélkül is javulni fog. A kezeléseket csak akkor lehet sikeresnek tekinteni, ha a stabilizáció vagy javulás aránya meghaladja a kontroll csoportban lévő személyeknél tapasztaltakat.

### Az SM kísérletekkel járó kihívások.

Az új anyagok kipróbálásánál az SM kezelésénél különleges kihívásokat jelent a kutatóknak. Céljuk, először megállapítani a biztonságos és hatékony dózist, majd meghatározni a gyógyszer vagy a kezelés hatékonyságát. Az is meg kell határozniuk, hogy a gyógyszer pozitív hatásai ellensúlyozzák-e az előfordu-

ló mellékhatásokat.

Talán a legnagyobb akadály, mellyel szembe kell nézni az a betegség viselkedése, mely természetéből fakadóan relapszusokkal és remittálásokkal jár a kialakulását szklerózis multiplexes páciensek 80 százalékánál. Amikor egy új anyagot alkalmaznak, az orvosok számára nehézséget annak meghatározása, hogy egy javulást vagy rosszabbodást a kezelés idézte elő, vagy a kezeléstől függetlenül történt, vagy, hogy a kezelés felerősítette, vagy csökkentette a pozitív vagy negatív kimenetelt.

Emiatt hasonló kontroll csoportokra van szükség annak érdekében, hogy meghatározható legyen a kimenetel kezelés nélkül. A kontroll csoport tagjait nagy figyelemmel kell kiválasztani, különös tekintettel a demográfiai jellemzőkre (mint a kor, a nem, és az SM időtartama, valamint súlyossága) még a besorolás előtt.

Az SM kísérleteket nehéz megtervezni és értékelni, mivel a betegség oka még mindig ismeretlen és a kialakulásában szerepet játszó mechanizmusok különösen összetettek. Továbbá, az SM kísérletek gyakran kicsik (kevesebb, mint 150 páciens), rövid idejűek (kevesebb, mint három év), továbbá a kimenetel folyamatos mérése (mint a fellángolások mértéke és súlyossága, a mozgáskorlátozottság változása és a betegség progressziója) is nagyon nehéz.

Most, hogy kezelések állnak rendelkezésre a fellángolások csökkentésére és a betegség progressziójának lassítására, nagy placebo ellenőrzött tanulmányokat már nem lehet etikusnak tekinteni. Az új kísérletek összehasonlíthatják azokat, akik az új kezeléseket kapják olyan kontroll személyekkel, akik a jelenleg jóváhagyott SM gyógyszerek valamelyikét szedik (beleértve az Avonex<sup>®</sup>, Betaseront<sup>®</sup>, Rebifet<sup>®</sup>, Copaxonet<sup>®</sup>, és Novantronet<sup>®</sup>). Ezek „nyitott” kísérletek lennének, ahol mind a kezelő orvosok, és a résztvevők tudják milyen gyógyszert, kapnak. Az MRI-ket vizsgáló és értékelő orvosok még mindig lehetnek „vakok”.

## A kísérletek fázisai és analízise

Amikor egy kísérletre hivatkoznak, mindig megemlítik annak meghatározott fázisát. Mindegyik fázis megfelel annak a szintnek, amit a tanulmányban elértek, és a kísérleteket be kell fejezni minden megkövetelt fázisban, mielőtt a következő szintre továbblépnének.

A gyógyszeres kezelések mindig a **preklinikai fázissal** kezdődnek, ahol állatokon elvégzett tanulmányokat hajtanak végre. A betegség állat modelljeinek használatával, a kutatók a biztonságosságot, a mellékhatásokat és azt vizsgálják, miképpen befolyásolhatják a betegséget.

Az kísérletek **I. fázisa** a kezelés emberekre gyakorolt hatását vizsgálja, és előzetes teszteknek tekintik ezeket. Ezekkel a tanulmányokkal határozzák meg az optimális dózist csakúgy, mint a biztonságot, és csak alacsony számú résztvevőt vonnak be a vizsgálatokba. Ezek még teljesen nyitott kísérletek, tehát mindenki tudatában van milyen szert, adnak neki.

Amikor a kísérletek a **II. fázisukba** lépnek, a hatásosság lép a képbe. Ezek a



tanulmányok is kisméretűek, de már magukba foglalnak egy kontroll csoportot, és duplán vakon hajtják végre ezeket. A kezelés betegségre gyakorolt hatásainak vizsgálata mellett, a biztonság és a mellékhatások tanulmányozása is a tanulmány jelentős részét képezik.

A **III. fázis** egy gyógyszer utolsó tesztelési fázisa. Ezek a tanulmányok nagyok, és mivel több mint egy központban folynak egyszerre, ezért „**több központúnak**” nevezik ezeket. Ezek véletlenszerűek, duplán vakok és placebo kontrolláltak.

A **IV. fázis** kísérleteit már a gyógyszer törzskönyvezését követően hajtják végre. A résztvevőket a biztonság és a mellékhatások további ellenőrzéséhez választják ki, miközben ezzel egyidejűleg a gyógyszer hosszú távú hatásosságát is értékelik.

Mind az öt fázist (a „preklinikai” fázissal kezdve) szükségesnek tartják az FDA jóváhagyáshoz (törzskönyvezéshez). Ha a gyógyszer már egy más gyógyászati felhasználás miatt keresztülment a biztonsági tanulmányokon, a korai fázisokat nem szükséges megismételni. A **III. fázis** végrehajtása után **adat analízist** végeznek, hogy meghatározhassák a gyógyszer vagy kezelés átfogó hatásosságát és biztonságosságát.

Amennyiben az eredmények pozitívnak bizonyulnak, jóváhagyási (törzskönyvezési) engedélyért folyamodhatnak az FDA-nál, aminek az szakértői fóruma átnézi az eredményeket és javaslatot tesz a jóváhagyásra (törzskönyvezésre), ha úgy találják, hogy a kezelés jó hatással van és biztonságos. A törzskönyvezés után a kutatást végrehajtó gyógyszer vállalat piacra dobhatja a gyógyszert az Egyesült Államokban a meghatározott **tünetekre** (vagy betegségre), melyre a jóváhagyást megkapták. Az orvosoknak ezt követően lehetőségük van egy törzskönyvezett gyógyszer felírására egyéb tünetekre is, ha alkalmazása megfelelő.

A jövőbeli kísérlet olyan, ahol előre meghatározzák a meghatározott kezeléseket (a gyógyszer, dózis, alkalmazási módszer, gyakoriság, stb.), az értékelési módszereket (mint MRI, laboratóriumi tanulmányok, EDSS, stb.), így a várható kimeneteket már a tervezés stádiumában figyelembe lehet venni. Az ilyen típusú kísérletek a legtudományosabbak és az eredmények a legmegbízhatóbbak az összes kísérlet közül.

Amikor a kutatók visszatekintenek egy már végrehajtott kísérletre, hogy értékeljék hatásosságát, akkor **visszatekintő kísérletet** végeznek el. A **metaanalízis** egy meghatározott kezeléssel kapcsolatban végrehajtott összes kísérletet vizsgálja és áttekinti az észleléseket, hogy egy átfogó értékelés készíthessen a kezelés teljesítményéről és biztonságosságáról.

# Gyógyszeres Kezelések és Terápiák

## Az SM kezelése, a gyógyszerek alkalmazása, és jóváhagyott gyógyszeres kezelések

### Az SM kezelések megközelítése

Az orvosok és a kutatók az SM kezelését három irányból közelítik meg:

Az első megközelítés a fellángolások kezelése, általában nagy dózisú, rövid ideig alkalmazott, olyan erős gyógyszerrel, mint a kortikoszteroid. A kezelés célja (1) a visszaesés súlyosságának és időtartamának csökkentése a gyulladás megszüntetésével vagy enyhítésével, és (2) lehetőleg minimalizálni és megelőzni a roham eredményeként jelentkező állandó károsodást.

A második megközelítés egy próbálkozás a betegség aktivitásának és progressziójának lelassítására vagy megállítására. A kísérleteket ezen a területen általában olyan gyógyszerekkel hajtják végre, melyek az immunrendszert befolyásolják, és melyeket hosszabb időn keresztül is jól tolerálnak a betegek. Sebészeti módszerek, sőt még a vér komplex átalakításának kérdései is napirenden vannak.

A harmadik megközelítés az SM tüneteinek kezeléséhez használ gyógyszereket és terápiákat. Ezekről bővebben egy másik MSAA tájékoztatóban talál, mely teljes egészében ebből a célból készült.

A végső cél a rendellenesség gyógyítása és a mielint és axonokat ért károsodások kijavítása. A kísérletek most is folytatódnak a remielizációs sejtek átültetésének lehetőségét az SM által károsított területekre, hogy új mielint hozzanak létre.

Meghatározott ok vagy gyógyítási lehetőség nélkül, az SM legjobb kezelésének megtalálása kihívásokkal teli feladat. Az SM kezelésére jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerek korlátozottan hatásosak, de pozitív eredményeket mutatnak. Először a történelemben, a szklerózis multiplexes betegek öt különböző törzskönyvezett gyógyszeres kezelés közül választhatnak.

A múltban ezek a gyógyszerek csak az RRMS-es betegek számára voltak elérhetők, de mostanra a betegség progresszív formájában szenvedők számára is van választási lehetőség. További lehetőségek felbukkanása várható a közeljövőben, de a szklerózis multiplex kezeléseinek kipróbálása éveket vesz igénybe, az adagolások, várható mellékhatások és általános sikeresség tesztelésénél.

### A gyógyszerek adagolása

A gyógyszeres kezeléseket általában vagy **orálisan** (szájon keresztül), vagy **injekció** formájában adagolják a betegek számára. Az injekciókat a következő négy módszer egyikével lehet beadni:

**1. Gerincoszlopba (IT)** – Egy lumbar punkcióval (tűt szúrva a gerinc-

oszlop alapjába), a gyógyszert egyenesen a gerincvelő folyadékba fecskendezik. Ezt a módszert alkalmazzák, amikor a gyógyszernek egyenesen a központi idegrendszer (CNS) meghatározott területein kell kifejtenie hatását, és az orvosok bizonytalanok abban a tekintetben, hogy a gyógyszer képes lesz átjutni a vér-agy gáton és elérni a központi idegrendszert. Az SM kezelések elsődleges kísérletei gyakran kezdődnek gerincoszlopba adott injekciókkal a CNS-ben elérhető optimális gyógyszer teljesítmény meghatározásához. A gerincoszlopba adott injekciókat csak képzett gyógyászati szakember adhatja be.

2. **Intravénásan (IV)** – ez a módszer a gyógyszert közvetlenül a vénába juttatja, lehetővé téve a hatóanyagnak, hogy egyenesen a véráramba kerüljön. Ha kell kismennyiségű gyógyszert, lehet folyamatosan vagy szünetekkel a betegnek adni intravénás injekción keresztül beadni. Az ilyen injekciókat is képzett gyógyászati szakember adhatja be.
3. **Intramuskulárisan (IM)** – az injekciónak ez a formája az izomba juttatja a gyógyszert. Ez lehetővé teszi a gyógyszer lassabb felszívódását, így az, fokozatosan jut a szervezetbe. Bár az injekciónak ezt a formáját általában képzett ápoló vagy orvos szokta beadni rendelőben vagy egyéb egészségügyi létesítményben, a pácienseket meg lehet tanítani az intramuskuláris injekció beadás technikáját, így azt ők otthonukban is beadhatják maguknak.
4. **Szubkután (SC), bőr alá** – ezeket az injekciókat a bőr alá adják be. Egy egészségügyi szakember utasításait követve, a páciensek saját otthonuk kényelmében is képesek ezeknek az injekciónak a beadására. Az ilyen módon beadott gyógyszerek gyorsabban szívódnak fel, mint az intramuskulárisan beadott injekciók. A bőr alá adott injekciónak a legnagyobb előnye, a gyógyszer beadásának könnyűsége és kényelmessége, mellyel az ember beadhatja ezeket.

A bőr alá beadott injekciók beadásának megkönnyítésére egy új készülék jelent meg a piacon, azok számára, akik maguknak adják be a gyógyszert bőr alá. Az **auto-injektor** ez zárt tűből és fecskendőből áll, mely számos előnyt nyújt a hagyományos fecskendővel szemben. Mivel teljesen zárt, a tű rejtve van, és ez segít enyhíteni a kényelmetlen érzést, melyet valaki a tűvel szemben táplál. Továbbá, mivel a szúrás mélysége ellenőrzött és előre beállítható, ezért a felhasználó korábban nehezebben elérhető helyekre is be tudja adni magának az injekciót, és a gyógyszer bejuttatásához csak egy gombot kell megnyomnia. Nagyon sok gyógyszergyár kínál auto-injektor készüléket bőr alatti injekcióval beadandó gyógyszereihez.

## A fellángolások kezelése szteroidokkal

A legtöbb szklerózis multiplexes ember tapasztal fellángolásokat, melyek

gyakran tartanak egy-három hónapon keresztül. Az akut neurológiai és fizikai tüneteknek legalább 24 órán keresztül fenn kell állniuk – a fertőzés vagy láz bármilyen jele nélkül – mielőtt a kezelőorvos kimondhatja a fellángolás diagnózisát.

A pszeudo-fellángolások ideiglenes tünet fellángolások, melyeket olyan külső hatások okoznak – mint fertőzés, kimerültség, hőség, vagy depresszió. A láz ellenőrzése nagyon lényeges, mivel egy kis fertőzéstől is kiújulhatnak a régi tünetek, vagy újak alakulhatnak ki. A **húgyúti fertőzés (UTI)** a leggyakoribb megbetegedés, mely pszeudo-fellángolást okoz. A „hőérzékeny” szklerózis multiplexes betegeknek el kell kerülniük az olyan helyzeteket – mint forró fürdő, szauna – melyek megemelhetik a testhőmérsékletet. Ezek szintén okozhatnak átmeneti fellángolásokat.

A fellángolás közben a gadólińium kiemelt MRI képek kimutathatnak új aktív károsodásokat. Időnként öregebb károsodások is újra aktívvá válnak. Bár a legtöbb visszaesés (fellángolás) bármilyen gyógyszeres beavatkozás nélkül magától remittál, a legtöbb orvos a kezelést javasolja, amikor a tünetek már elég súlyosak ahhoz, hogy a beteg mindennapos feladatainak elvégzését erősen gátolja, vagy lehetetlenné tegye.

Úgy tűnik, a mielin károsodásával járó gyulladás okozza a fellángolást. Ezzel szemben a gyulladás csökkentéséről azt gondolják, szerepet játszik a felépülésben. A gyulladás kezelésével a fellángolás a remények szerint kevésbé lesz súlyos, hamarabb fog alábbhagyni és valószínűleg kevés vagy egyáltalán nem okoz maradandó károsodást. **Gyulladás gátló gyógyszereket** alkalmaznak erre a célra.

A **szteroid (vagy kosztikoszteroid)** kezeléseket tartják a legalkalmasabb gyulladás gátló kezelésnek jelenleg. A kosztikoszteroidok természetes vagy szintetikus hormonok melyeket a adrenalint termelő mirigyekkel hoznak összefüggésbe. Ezek közé tartoznak a glukokortikoidok, melyekről később teszünk említést ebben a fejezetben. Ezek a gyógyszerek csökkentik a citokinek és anti-testek termelését, mellyel csökkenthető a gyulladás. A kémiai változásokon keresztül, a szteroidok javíthatják az idegimpulzusok átvitelét a demielizált területeken.

A gyulladás gátló hatásuk mellett, a kosztikoszteroid kezeléseket **immunmodulátorként** (ezek olyan anyagok, melyek megváltoztatják az immunrendszer egy vagy több funkcióját) is hatnak. A kosztikoszteroidokról kimutatták, hogy csökkentik a fellángolások időtartamát és súlyosságának fokát, miközben elősegítik a gyorsabb felépülést. Ezekről az anyagokról azt is gondolják, hogy csökkentik a vér-agy gát hibáit, csökkentik az ödémát (végtagok megdagadását), és valószínűleg elősegítik az új mielin képződését, mely cserébe javítja az idegimpulzusok átvitelét. Mindezek az előnyök mellett, azonban hosszú távú hatásuk a betegség alakulására még nincs bizonyítva.

A kosztikoszteroidok alkalmazása látványosabb hatású, azoknál a betegeknél, akiknél a betegséget viszonylag frissen (kevesebb, mint öt éve) diagnosztizáltak.

záltak. Ezek a gyógyszerek általában hatásosabbak a látásnehézségek, arctáji gyengeség és görcsösség enyhítésében, míg kevesebb befolyásuk van a remegésre, a koordinációs problémákra és az egyensúlyvesztésekre.

A magas dózisú kortikoszteroidokat általában három naptól két hétig terjedő időszakban alkalmazzák. Ezt a magas dózisú kezelést követően, a páciensnél lehetséges, hogy lassan csökkenti az adagolást, hogy elkerülhető legyenek az elvonási problémák. A rövid távú (hathétnél kevesebb) alkalmazás gyakori mellékhatásai a víz visszatartás, zsíros pattanásos bőr, az étvágy növekedése és a súlygyarapodás, csakúgy, mint a szorongás és türelmetlenség és az alvási nehézségek.

A hosszú távú alkalmazással összefüggésbe hozott mellékhatások kevésbé gyakoriak. Ezek magukba foglalják a túlzott haj-, és szőrnövekedést, a törékeny csontokat és bőrt, a súlyos bőrszírosodást és pattanásokat, a sebek lassabb gyógyulását, az ízületi problémákat, a pszichózist, a rángógörcsöket, az eufóriát, a szürke hályogot, a magas vérnyomást, a gyomorfekélyt, és a fertőzésekkel szembeni nagyobb fogékonyságot. A „Cushingoid állapot” egy szokatlan helyzet, mely szintén előfordulhat a hosszú távú alkalmazás során. Ennek az állapotnak a tünetei nagyon sok följebb említett tünetet magukba foglalhatnak, az arc és a nyak kipirulása és megdagadása, a megemelkedett vércukor szint és a csontritkulás mellett.

A **szintetikus adrenalin glukokortikoidok (betamethasone, cortisone, dexamethasone, methylprednisolone, és prednisolone)** a leggyakrabban alkalmazott szteroid kezelések az akut fellángolások enyhítésére. Emellett az **adrenotropik hormont (ATCH)**, mely egy fehérje hormon vonnak ki állatok mirigyeiből. Ezt intramuszkuláris injekció formájában adják be és már több mint 30 éve használják az SM kezelésére.

Az ATCH az adrenalin mirigy stimulálásával okozza a **glukokortikoid** hormonok kibocsátását. Ezeket a hormonokat manapság már szintetikus úton is elő lehet állítani, és úgy tűnik a szintetikus hormonok erősebb hatásúak, kevesebb mellékhatásuk van, és tovább fejtik ki gyógyhatásukat, mint az állatok mirigyeiből kivont ATCH.

A szteroidok egy a sérülés után kialakuló gyulladás kialakulásában szerepet játszó enzim működésének korlátozásán vagy blokkolásán keresztül fejtik ki hatásukat. A gyulladás gátló tevékenység mellett ezeknek a szteroidoknak immun szuppresszív (immunrendszer működését csökkentő) tulajdonságokkal is rendelkeznek, és úgy tűnik a T limfocitákra is hatással, vannak.

Gyakran az idegimpulzusok áramlása is ideiglenes javul az érintett területeken. Az energiaszint emelkedését is tapasztalhatják a kezelésben részesülők, ugyan úgy, mint jó közérzet érzését, sőt felfokozott boldogságérzést is tapasztalhatnak. Néhány ember viszont depressziós lehet a szteroidok szedése közben.

A magas dózisú methylprednisolone (Depo-Medrol®, Solu-Medrol®) intravénás adagolása jelenleg az elsőszámú választása a kezelőorvosoknak. Összehasonlítva az ATCH-val, a methylprednisolone kényelmesebb és konszisztensebb,



ugyanakkor gyorsabb enyhébb mellékhatások mellett javulást garantál.

Az ajánlott dózis, időtartam, sőt még az adagolás módja is nagyon változó képet mutat. A legtöbb orvos 500-tól 2000 milligramm dózist ír elő orálisan vagy intravénásan 2-től 24 óra alatt háromtól tíz napon keresztül. Az intravénás szteroid kezeléseket járó beteg ellátás keretén belül, vagy a páciens otthonában is el lehet végezni, ha a kórházi tartózkodás egyéb okokból nem szükséges. Ezt a terápiát követheti egy rövid, fokozatos orálisan végrehajtott kortikoszteroid kúra. Ennek a fokozatos orálisan adagolt fokozatos gyógyszeres csökkentésnek az előnyös hatásairól megoszlanak a vélemények, és néhány orvos nem is alkalmazza pácienseinél.

Az aktív károsodások számának gyors csökkenése figyelhető meg a gadolínium feljavított MRI képeken melyeket összefüggésbe hoznak az ilyen típusú magas kortikoszteroid kezelésekkel. Néhány tanulmány azt sejteti, hogy a magas dózisú kortikoszteroid szájon át, történő adagolása ugyanolyan hatékony, mint az intravénás kezelés. A szteroidok szájon át, történő adagolása kevésbé költséges, és alkalmazása kényelmesebb, mint az IV gyógyszereké, de az összehasonlító tanulmányok eredményei nem meggyőzőek.

Az alacsony dózisú szteroid kezelés vitatott és az elképzelések szerint lerövidíti a relapszusok közötti tünetmentes időszakokat. Míg a tanulmányok szerint az alacsony dózisú glukokortikoidok enyhíthetik a tüneteket, ez a terápia növelheti egyes betegekénél az egymást követő fellángolások kockázatát. Nagyon sok orvost támogatja a gondolatot, hogy folyamatos ellenőrzés alatt kell tartani azokat a betegeket, akik csak enyhe tüneteket tapasztalnak, és azonnal közbe kell lépni egy szteroid kezeléssel súlyos roham esetén.

Bár az intravénás **dexanethasonet** nem alkalmazzák olyan gyakran, mint a methylprednisolonet, nagyon hasonló jellemzőkkel rendelkezik. A dexamethasone általában olcsóbb, mint a methylprednisolone, és ha rövid ideig tartó kúra keretén belül alkalmazzák, hasonló előnyöket nyújthat. Bár nem végeztek tanulmányokat a két gyógyszer összehasonlításának vonatkozásában, a dexamethasone egy olcsóbb alternatívát jelenthet.

**A látóideg gyulladás kezelési kísérlet,** új megközelítéseket nyújtott a szklerózis multiplexesek szteroidokkal történő kezelésében. Olyan személyeket vettek be a vizsgálatba, akik látóideg gyulladásban szenvedtek, mert ez egy olyan tünet, melyet olyan embereknél lehet tapasztalni, akiknél a szklerózis multiplexet még nem diagnosztizálták, és a kimenetellel kapcsolatos eredmények (mint, látómező, látásélesség, és a szín-, és kontrasztlátás képessége) nagyon érzékenyek.

Egy 457 látóideg gyulladást, tapasztaló pácienszt választottak ki véletlenszerűen, hogy a következő három kezelés valamelyikét kapják:

- **1. csoport:** magas dózisú intravénás methyl-prednisolont, három napon keresztül, melyet egy alacsony dózisú szájon keresztül adagolt, 11 napig tartó prednisolone kúra követett.
- **2. csoport:** 14 napos alacsony dózisú szájon át, adagolt prednisolone

kezelés.

- **3. csoport:** szájon át, szedett placebo.

Akik az első csoportba kerültek, érzékelhetően gyorsabban épültek fel, mint a másik két csoportba beosztott személyek, akiknek a felépülési idejük gyakorlatilag azonos volt. A kutatók meglepődve tapasztalták a hat hónaptól két évig tartó nyomon követő analízisnél, hogy akik a második csoportban voltak (és alacsony dózisu szájon át, adagolt prednisolonet kaptak), azoknál a látóideg gyulladás előfordulásának kockázata megemelkedett.

Azoknál a személyeknél, akik az első csoportba kerültek (és magas dózisu intravénás methylpredni-solonet kaptak) 50 százalékkal, alacsonyabb valószínűséggel kevesebb szklerózis multiplex diagnózisához vezető új rohamot tapasztaltak a kétéves nyomon követő időszakban. Ez az eredmény különösen igaznak bizonyult azoknál, akiknél a legtöbb károsodást tapasztalták a kísérlet elején (és akiknek a legnagyobb esélyük volt egy visszaesésre).

Három év elteltével a kezelt csoportok nem különböztek a relapszus arány vonatkozásában. Az eredmény azt sejteti, hogy a magas dózisu intravénás methylprednisolonnal kezelt csoport tagjai egy késleltetést tapasztalhattak a szklerózis multiplex kialakulásában, de végül a kezelés nem tudta megállítani a betegség kialakulását.

Annak ellenére, hogy a kezelőorvosok túlnyomó része szteroidokat alkalmaz azoknál a pácienseiknél, akiknél jelentékeny relapszusok fordulnak elő, az orvosok nem értenek egyet az ideális kezelési módszereken. A kutatásoknak még ki kell mutatniuk, melyik a legmegfelelőbb szteroid, annak szervezetbe juttatásának optimális módját (mint intramuszkuláris, intravénás vagy orális), a leghatékonyabb dózist és a szteroidról történő fokozatos leállítás értékét.

A múltban, a kutatók azt gondolták, a gerincoszlopba, illetve közvetlen a gerincvelő folyadékba történő methylprednisolone injekciók előnyös hatással járhatnak, mivel lehetővé teszik a gyógyszernek az SM okozta károsodások közvetlen és magasabb koncentrációban történő elérését. 20 év használatot, követően az eredmények megkérdőjelezhetők. Ebből kifolyólag, az ezzel, járó kockázatokkal együtt, ennek a gyógyszernek a gerincoszlopba történő beadását ritkán alkalmazzák manapság.

A szteroidok hosszú távú használatát általában nem javasolják. Nagyon sok mellékhatással járhatnak, amikor hosszú ideig alkalmazzák őket, és úgy tűnik nincs befolyásuk a szklerózis multiplex progressziójára.

Bár az MRI vizsgálatok a szteroidokra történő gyors reagálást mutathatnak ki – gadolínium fokozó károsodások csökkenésével – az eredmények csak átmenetiek. A kezelést követő egy héten belül, új fokozódó károsodások kezdenek feltűnni. Továbbá, a betegnél, mindenegybes kosztikoszteroid kezeléssel a gyógyszer hatásossága csökken.

## **A relapszusok nem szteroid alapú kezelése**

A plazmapheresist (plazmacsere vagy „PE”) alkalmaznak olyan betegeknél,

akik súlyos fellángolást tapasztalnak, és reagálnak a magas dózisú intravénás szteroid kezelésre. Ennél a folyamatnál, vért vesznek le a páciens-től, és megtisztítják azt a mérgező anyagoktól. A tisztított vért utána visszajuttatják a páciens-be. A PE hosszú távú hatásosságát még nem bizonyították be.

A mellékhatások enyhék – általában átmeneti vérnyomás csökkenés néhány betegnél, mely ájulást idézhet elő a folyamat során. A vörös vértetek és vérlemezkék csökkenése is előfordulhat. A PE nem hatásos azoknál, akiknél az SM progresszív formája fordul elő, segítséget nyújthat a nagyon súlyos relapszusok kezelésénél. A PE nagyon költséges is lehet.

## **A fellángolások kezelésére nem használt nem szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerek**

A nem szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) közé tartozik a fenoprofén (Naflon<sup>®</sup>), az ibuprofen (Advil<sup>®</sup>, Motrin<sup>®</sup>), az indomethacin (Indocin<sup>®</sup>), a ketoprofen (Orudis<sup>®</sup>), a naproxen (Naprosil<sup>®</sup>), a phenylbutazone (Butazolin<sup>®</sup>), a sulindac (Clinoril<sup>®</sup>), és a tolmetin (Tolectin<sup>®</sup>). Ezek közül a szintetikus gyógyszerek közül a legtöbb lelassítja, vagy megállítja a prostaglandin képződést. A makrofágok által termelt prostaglandinok elősegítik a gyulladást és az immunfunkciókat, míg mások elnyomják ugyanezeket a funkciókat. Ezeket a gyógyszereket nem használják a fellángolások kezelésére, de előnyösek lehetnek az interferonok influenzaszerű mellékhatásainak kezelésében. Az indomethacin azonban, rosszabbá teheti a szklerózis multiplexet néhány betegnél.

Az aszpirin és a sodium szalicilát két közepesen gyulladáscsökkentő anyag, melyek a prostaglandinok útjaira hatnak. A gyomorfekély és az emésztőrendszeri vérzések, két olyan ezekre az anyagokra jellemző mellékhatás, melyek úgy tűnnek, mintha hatással lennének a szklerózis multiplexre. Az aszpirin előnyös lehet a fájdalomcsillapításban, de az acetaminophen kevesebb mellékhatása van és vannak bizonyos előnyei az aszpirinnel szemben. Egyiket sem használják a szklerózis multiplex kezelésére.

A **sulfasalazine** egy aszpirinhez hasonló gyógyszer, ami még egy antibakteriális összetevőt is tartalmaz. Immunmoduláns, gyulladáscsökkentő, és fájdalomcsillapító, ezt a gyógyszert több mint 50 éve alkalmazzák – általában az emésztőrendszer és a belek gyulladással járó megbetegedéseinek a kezelésére. A kísérletek követően az eredmények azt jelzik, hogy a sulfasalazine nem nyújt gyógyászati előnyöket a szklerózis multiplex kezelésében.

## **A betegség progressziójának kezelése**

A szklerózis multiplex progressziójának lassítására vagy megállítására alkalmazott gyógyszerek és kezelések a lehetséges okok kutatásán és a szklerózis multiplexes beteg testében feltételezett sejtes változásokon alapszik. Például, bizonyíték erősen sejteti, hogy a szklerózis multiplex autoimmun megbetegedés. Ezt szem előtt tartva, az immunrendszerre ható anyagokat gyakran alkalmazzák.



Ezek közé tartoznak azok a gyógyszerek, melyek **immun szupressziót** okoznak (az immunrendszer bizonyos aspektusainak legyengítése) és **immunmodulátórok** (anyagok melyek megváltoztatják az immunrendszert).

Az ebben a kategóriába tartozó kezelések túlnyomó része a limfocitákra gyakorol hatást, vagy elpusztítja, vagy átirányítja, vagy eltávolítja azokat, melyek károsodást okoznak. Számos **rákellenes gyógyszert és kezelést** vizsgáltak meg a szklerózis multiplex progressziójának a szempontjából.

Az autoimmun megbetegedések az „allergia” kategóriájába esnek, mivel ez a fajta funkciózavar egy anyagra történő reakció – csak ebben az esetben a reakció a beteg saját mielinje ellen irányul. Egy allergia kezeléséhez **érzékenységszökkentő kezeléseket** (olyanokat, melyek elősegítik a tolerancia kialakulását).

Az orális tűrőképesség azon a tényen alapul, hogy a test természetesen kiépít egy bizonyos toleranciát azokkal a dolgokkal szemben, melyeket meg fog emészteni, és egy immunválaszt az olyan anyagokkal szemben melyek ritkábban fordulnak elő. Ténylegesen tehát (szarvasmarha) milelint (Myloral<sup>®</sup>) adták orálisan egy klinikai kísérlet keretén belül szklerózis multiplexre, de nem mutatott semmilyen hatást. Ugyanerre a teóriára alapozva a **glatiramer acetátot (Copaxone<sup>®</sup>)** is kipróbálták, nem bizonyult hatásosnak.

Vírusok szerepét is gyanítják a szklerózis multiplex kialakulásában és rosszabbodásában. Ebből az okból, **vírusellenes gyógyszereket** is vizsgáltak nagyon sok éven keresztül a szklerózis multiplex kezelésében. Ezek magukba foglalják az interferon (IFN) gyógyszereket (olyan gyógyszerek, melyek „megzavarják” a vírusokat) és anyagokat, melyek megelőzik és kezelik az olyan vírusfertőzéseket, mint az „A” típusú influenza és a herpesz vírus fertőzések.

Az ilyen gyógyszerek előnye kétszeres. Először, amennyiben egy lassú hatású vírus is szerepet játszhat a szklerózis multiplex megszerzésében, egy vírusellenes gyógyszer hatásos lehet a betegség kiváltó okával szemben. Másodszor, ezek a gyógyszerek teoretikusan megakadályozhatják bizonyos fellángolások okának kialakulását. Például, nagyon sok relapszust megelőz egy vírusos felső légúti fertőzés.

Néhány orvos a gyógyszerek kombinációját vagy kúrák alkalmazását írják elő egy időben. Ennek a megközelítésnek egy lehetséges előnye lehet a mellékhatások csökkentése, mivel a páciensek kisebb dózisokat kaphatnak az egyes anyagokból. Másik előnye, a szklerózis multiplex több mint egy aspektusának kezelési lehetősége egy időben – és mint azt korábban említettük, a szklerózis multiplex lehet több tényező együttes eredménye is.

A másik oldalról nézve, nincs rendelkezésre álló adat a rendelkezésre álló kombinációs kezelésekről, és egy ilyen kezelés negatív eredményt is, hozhat. A gyógyszer kísérleteket jelenleg is, folytatják, hogy értékelhessék a különböző kombinációs kezelésekből rejlő lehetőségeket.

## **Jóváhagyott kezelések**

**Az „A-B-C” gyógyszerek, a Rebif<sup>®</sup> és a Novantrone<sup>®</sup> áttekintése**

## és összehasonlítása

A 90-es évek elején, a szklerózis multiplexes betegek számára nem álltak rendelkezésre igazoltan hatásos hosszú távú kezelési lehetőségek. A kezelések ebben az időben a relapszusok idején adott szteroidokra, és a sejteket mérgező gyógyszerekre (a rák kezelésére használt erős immunelnyomó gyógyszerek) korlátozódott, hogy minimalizálják a relapszusokat és a betegség progresszióját. Bár ezeket a gyógyszereket még mindig használják az SM kezelésére, az utolsó kilenc évben öt új kezelés vált elérhetővé a betegség ellen. Ezeket a gyógyszereket a betegek jól tolerálják, és az FDA törzskönyvezte és jóváhagyta őket a betegség aktivitásának csökkentésére.

Az első három jóváhagyott hosszú távú SM kezelést a gyógyszerek neveinek kezdőbetűi (**Avonex**<sup>®</sup>, **Betaseron**<sup>®</sup> és **Copaxone**<sup>®</sup> alapján) „A-B-C” gyógyszereknek nevezték. Ezek az **interferon beta-1a**, az **interferon beta-1b**, és a **glatiramer acetát**. Mindháromat jóváhagyták az RRMS kezelésére.

A negyedik jóváhagyott gyógyszer a mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>) volt, és egyben ez volt az első gyógyszer, mely mind a rosszabbodó RRMS, mind az SPMS kezelésére alkalmazható. Ezt követte a hír egy új, ötödik FDA által törzskönyvezett gyógyszerről az RRMS kezelésére: **interferon beta-1a (Rebif**<sup>®</sup>). Ez gyakorlatilag azonos az Avonex<sup>®</sup> nevű gyógyszerrel, de ezt bőr alatti injekcióban kell beadni, az Avonexnél gyakrabban és magasabb dózisban.

Ez egy ígéretes időszak az SM-es betegek számára A kezelési lehetőségek száma nem egészen egy évtized alatt nulláról ötre emelkedett, és újabb anyagok vannak kifejlesztés és tesztelés alatt. Mintegy nyolcvan gyógyszert és kezelést vizsgálnak világszerte az SM kezelésére, a legtöbbet az SM kutatás történetében. És ebbe minden beletartozik, a vírusellenes gyógyszerektől kezdve a vakcinázáson át olyan folyamatokig és anyagokig, melyeket mielin újjáépítésére lehet használni.

A jóváhagyott kezelések mindegyike jól tolerálható, és a mellékhatások elfogadhatóak. Egyedül a Novantrone<sup>®</sup> az, amelyiknél meghatározásra került az adható dózisok mennyisége, mely a kardiotoxicitás elkerülése miatt szükséges. A többi gyógyszer biztonságosnak tűnik, amíg az azt szedő személy nem tapasztal káros hatásokat és a vérvizsgálatok normális értékeket, mutatnak. Bár a szaporodó szervekkel kapcsolatban semmilyen károsodást nem figyeltek meg, ezeknek a gyógyszereknek egyike sem adható, ha a páciens terhes, vagy terheséget tervez a kezelés ideje alatt.

## Korai kezelés

Egyre több szakember javasolja a kezelések elkezdését olyan korán amennyire csak lehetséges, a fenti anyagok egyikével, és valószínűleg késleltetni lehet a második relapszust vagy fellángolást. A korai kezelésről azt gondolják, nagy valószínűséggel korlátozza az axonok sérülését, mely vissza-fordíthatatlan lehet, és később a betegség progressziójához vezethet.

Két egymástól független kísérletet hajtottak végre az utóbbi időben az

Avonexszel<sup>®</sup> (ismertebb nevén „CHAMPS” tanulmány és a Rebiffel<sup>®</sup> (az „ETOMS” tanulmány) annak kiderítésére, hogy a korai kezelés késlelteti-e a betegség második jelentkezését mely az SM pozitív diagnózisához vezethet. Azok a személyek vettek részt ezekben a kísérletekben, akiknek tüneteik jelezték, hogy náluk nagy kockázata van a **CDMS (klinikailag határozott szklerózis multiplex)** kialakulásának.

Az Avonex<sup>®</sup> tanulmányban a kezelt és a placebo csoportok tagjai IV-s methylprednisolonot kaptak, melyet orálisan adagolt prednisolone követett. A kezelt csoport tagjai a rendszeres heti Avonex<sup>®</sup> dózist kapták. 18 hónappal később a jutatók úgy találták, hogy a placebo csoporttal összehasonlítva, a CDMS kialakulása 44%-al csökkent, és az MRI az új károsodások, valamint a fokozódó károsodások számának csökkenését mutatta, és a T2 károsodások tömegének 12%-os változását.

Hasonló eredményeket figyeltek meg a Rebif<sup>®</sup> tanulmánynál, bár az alkalmazott dózis a normál dózis egy hatoda volt. Két évvel a kísérletet követően a CDMS kialakulási aránya 24%-al csökkent, a T2 aktív károsodások, és a T2 betegség terhelés csökkenése mellett.

Egyértelmű, hogy az interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup> és Rebif<sup>®</sup>) képes a betegség következő epizódjának késleltetésére, amikor egy lehetséges, vagy valószínű szklerózis multiplexes személynél CDMS-t diagnosztizálnak. A kutatók nem tudják, hogy ha késleltetik az első és a második SM esemény között eltelt időt, az hatással van-e a szklerózis multiplex hosszú távú kimenetelére, mint ahogy ezek az eredmények, az a gondolatot sem támasztják alá, hogy az ilyen kezelés megakadályozhatja a CDMS kialakulását.

Néhány szakember késlelteti a kezelés elkezdését, mivel tudni szeretnék, hogy a betegség nem kezdődik-e egy jóindulatú kezdeti szakasszal. Úgy érezhetik, a bizonyítékok nem támasztják alá a kezelés hosszú távú hatásosságát, vagy nyugtalanítja az antitestek kifejlődése, melyek megakadályozhatják ennek a kezelési lehetőségnek az alkalmazását a betegség későbbi időszakában.

## **Semlegesítő antitestek**

A **semlegesítő antitestek (NAbs)** az interferonokkal fordulhatnak elő. Ezek az interferonokkal (Avonex<sup>®</sup>, Betaseron<sup>®</sup> és Rebif<sup>®</sup>) termelődnek, és potenciálisan semlegesíthetik a gyógyszerek hatásosságát. A Copaxone-nal<sup>®</sup> összefüggésbe hozott antitestek úgy tűnik, nem semlegesítik ennek a gyógyszernek a hatásosságát. Kevesebb antitest fejlődik ki az Avonex<sup>®</sup> vagy a Rebif<sup>®</sup> alkalmazásánál, mint a Betaseron<sup>®</sup> esetében.

A semlegesítő antitestek tényleges hatása nem ismert. A legtöbb orvos nem vált kezelést a semlegesítő antitestek jelenlétére alapozva. A legtöbb esetben, ha a beteg jól van, de vannak semlegesítő antitestek, kezelőorvosa nem fogja megváltoztatni a személy kezelését. Ezzel ellentétben, ha a beteg nem reagál optimálisan a kezelésre, de nem fejlődtek nála a semlegesítő antitestek, nagyon sok orvos számításba veszi a kezelés megváltoztatását.

## Miképpen működnek a jóváhagyott gyógyszerek

### Interferonok

Az Avonex<sup>®</sup>, és a Rebif<sup>®</sup> a gyulladást vagy károsodást okozó sejtek csökkentésével és a gyulladást elnyomó sejtek számának növelésével hatnak. Az Avonexet<sup>®</sup> és a Rebifet<sup>®</sup> emlősök (a kínai hörcsögök petefészkeiből) vonják ki, és aminosav láncuk azonos a természetesen előforduló interferon betáéval. A Betaseron<sup>®</sup> baktérium sejtekből kerül kivonásra, és aminosav lánc közel azonos a természetesen előforduló interferon betáéval.

Az **interferonok** tanulmányozása nagyon érdekfeszítő része a vírusellenes kezelések kutatásainak. Az interferonokat sejtek termelik a testben, mint választ bizonyos anyagokra, beleértve a vírusokat. Az interferonok találóan lettek elnevezve, mivel a vírusok támadásának kitett sejtek választják ki ezeket és „interferálnak” megzavarják a vírusok szaporodását. Ezek a sejtek rendelkeznek mind vírusellenes, mind immunmódosító tulajdonságokkal is.

A különböző limfociták különböző interferonokat termelnek. Például, a **természetes ölü limfociták (NK sejtek) interferon-alfát, a fibroblaszt sejtek interferon-bétát és a Th-2 limfociták interferon-gammát termelnek**, amikor „bekapcsolja” őket egy antigén vagy vírus. Az interferonok képesek megvédeni a közelben lévő sejteket a vírusfertőzéstől, és hatással vannak az immunszabályozásra is.

A természetes interferonokat nehéz nagy mennyiségben előállítani, és a legtöbb manapság a gyógyászatban alkalmazott interferont **rekombinációs DNS technikával** állítják elő. Ez a folyamat lehetővé teszi a kutatók számára az interferonok szintetikus előállítását interferon génekkel programozott sejt kultúrák segítségével. A rekombinációs interferonok nagyobb „tisztaságúak”, mint a „természetes” módszerekkel előállítottaké.

Az interferon-alfával végzett kísérletek kicsit pozitívabb eredményeket hoztak, és tanulmányok ezzel az anyaggal folytatódnak. Az interferon-gammával végrehajtott kísérletek a szklerózis multiplex gyors rosszabbodását mutatták. Elősegíti a HLA antigén kifejeződését a sejtek felületén, egy olyan tényezőét mely képessé teszi az érzékenyebbé tett T-limfocitákat és makrofágokat, hogy megcélozzák és elpusztítsák ezeket a sejteket. Az interferon-gammát és az interferon-gammát termelő gyógyszerekkel (ilyen a **tilorone** és a **staphage lysate**) nem szabad az SM kezelésénél alkalmazni.

A beta interferonokról kimutatták, számos területen hatással vannak az immunrendszerre. Ennek példái, közé tartozik:

- A TNF $\alpha$  (tumor nekrosis faktor alfa) és T-sejtek termelésének csökkentése, melyek ismertek a mielin károsító hatásokról,
- A citokin termelésnek az 1. típusról (gyulladás keltő) a 2. típusú (gyulladás gátló) sejtekre történő átváltása, melyek csökkentik a gyulladást,
- Az antigén kifejeződés csökkentése, a mielin elleni támadás megakadályozása.

- dályozására,
- Az interleukin 10 (IL-10) szintjeinek emelése, melyről szintén ismert gyulladáscsökkentő hatása,
  - az immunsejtek vér-agy korrólton történő átjutási képességének csökkentése, a tapadó molekulák, chemokinek és proteázokra történő hatással.

## Copaxone<sup>®</sup>

A Copaxone<sup>®</sup> négy aminosav szintetikus lánca melyek, felépítése hasonlít a mielin alapvető fehérje (MBP) molekulájára.

Korábban „**copolymer 1 vagy COP 1-ként**” ismerték, erről a gyógyszerről azt tartják, blokkolja az immunrendszert, abban hogy megtámadja a mileint. Emellett a Copaxone<sup>®</sup> átváltja az immunválaszt Th-1 (gyulladás keltő) sejtekről Th-2 (gyulladás ellenes) sejtekre, mely csökkentheti a mielin károsodását.

A Copaxone<sup>®</sup> az első olyan jóváhagyott szklerózis multiplex kezelés, mely nem a szteroidokon vagy interferonokon alapszik. Az interferon kezelésektől eltérően a Copaxone<sup>®</sup> által termelt antitestek, úgy tűnik, nem befolyásolják a gyógyszer teljesítményét, és a Copaxone<sup>®</sup> nem okoz bizonyos mellékhatásokat, mint influenzás tünetek, kimerültség vagy depresszió.

## Novantrone<sup>®</sup>

A Novantrone<sup>®</sup> egy **antineoplasztikus** anyag, mely annyit jelent, hogy megakadályozza, vagy megelőzi bármilyen nem kontrollált új vagy a normálistól eltérő növekedés kifejlődését (mint a neoplasm vagy tumor). Ennek a gyógyszernek az immun szuppresszió és meghatározott immun modulációs tulajdonságait is meghatározták. Hatásai közé, tartozik a B-sejtek elnyomása csakúgy, mint a T-sejtek immunitása.

A Novantrone<sup>®</sup> az első, az Egyesült Államokban specifikusan az SPMS (másodlagosan progresszív SM az RRMS relapszusokkal és remittálásokkal járó SM-el együtt) kezelésére jóváhagyott gyógyszer. Ez a gyógyszer, hatásos a neurológiai képességcsökkenés és/vagy a klinikai relapszusok gyakoriságának csökkentésére azoknál, akiknek SPMS-ük, vagy romló RRMS-ük van.

## Költségek és marketing

Az Avonex<sup>®</sup>, a Betaseron<sup>®</sup> és a Copaxone<sup>®</sup> mindegyik széles körben terjesztették az SM-es betegek és a szakorvosok körében. Mind a három körülbelül ugyanannyiba kerül (körülbelül 10.000\$ évente) és mind a három egyformán hatásosnak tűnik a korai RRMS kezelésére.

A Novantrone<sup>®</sup> kevesebbe kerül, de megköveteli időszakos szív-, és vérvizsgálatok végrehajtását. Ennek az írásnak az elkészültével egy időben került az Egyesült Államok piacára a Rebif<sup>®</sup>. A gyógyszer éves költségeit 14.000 \$-ra becsülik, és a Rebif<sup>®</sup> jóváhagyásával, valószínűleg az összes vállalat marketing erőfeszítései növekedni fognak.



## Önálló tanulmány eredmények

Számos nagy, duplán vak, placebóval kontrollált, véletlenszerű klinikai kísérletet hajtottak végre, hogy külön-külön tanulmányozzák az egyes gyógyszerek szklerózis multiplexre gyakorolt hatásait. Bár vannak különbségek az egyes tanulmányok felépítésében és az elért eredményekben, a kísérletek általában az alábbi közös eredményeket hozták:

- A relapszusok számának csökkenése,
- A relapszusok súlyosságának csökkenése,
- Az új gadolínium fokozott károsodások kialakulásának csökkenése az MRI képeken,
- Mindegyiknél megfigyelhető volt a betegség progressziójának rövid távú késleltetése.

Az alábbiakban nyomon lehet követni az SM kezelésére jóváhagyott gyógyszerekkel végrehajtott néhány kísérlet eredményeit.

### **Avonex<sup>®</sup>**

Egy kétéves, 301 enyhétől közepesen súlyos neurológiai rendellenességben szenvedő RRMS-es beteg részvételével végrehajtott kísérlet korán befejeződött, amikor a kiesők aránya kevesebb volt a vártnál. Azok, akik befejezték a két éves kísérletet egy harmaddal ritkább fellángolást tapasztaltak, valamint a gadolíniummal kiemelt károsodások valamint az új és nagyobbodó károsodások csökkenését az MRI képeken. Nem figyeltek meg különbségeket a teljes károsodás terhelésben. Szintén, a résztvevők jelentős százaléka a kezelt csoportban, nem lépett tovább a rendellenesség új szintjeire, amint ezt az EDSS mérései kimutatták.

Az Avonex<sup>®</sup> jelentős mértékben késlelteti a második SM szakaszhoz vezető időt és a CDMS (klinikailag megalapozott szklerózis multiplex) diagnózisát. Továbbá, az Avonex<sup>®</sup> összes előnyének kiaknázását késleltetni lehet, a kezelés kezdetétől számítva akár egy évvel is késleltetni lehet.

Egy előzetes jelentésben foglaltak szerint, a normális adag dupláját alkalmazva az Avonex<sup>®</sup> alkalmazása előnyösnek bizonyult az SPMS-es betegek kezelésében egy kétéves vizsgált periódusban.

### **Betaseron<sup>®</sup>**

Egy az Egyesült Államokban végrehajtott több központú kísérletben 372, enyhétől a közepes súlyosságú korlátozottsággal rendelkező RRMS beteget kezeltek magas dózisú vagy alacsony dózisú Betaseron<sup>®</sup> injekciókkal, illetve placebóval. A magas dózist kapó csoport a relapszusok számának egy harmaddal történő csökkenését tapasztalta. Az első relapszusig eltelt idő megnőtt csakúgy, mint azoknak a száma, akiknél nem tapasztaltak visszaesést. A kezelt csoportoknál jelentősen csökkent a betegség aktivitása, amit az MRI mutatott ki. A betegség progressziójában nem találtak statisztikailag kimutatható eltérést a Betaseronnal<sup>®</sup> történő kezelésnél.



Ebben a tanulmányban, úgy találták, hogy a Betaseron® a relapszusok számát 31, és a súlyos rohamok számát 51 százalékkal csökkentette. Ennek eredményeként a kezelt páciensek 20 százalékkal kevesebb napon keresztül kaptak szteroid kezelést, és a kórházban töltött idő 48 százalékkal csökkent. Az MRI vizsgálatok szerint ezeknek a betegeknek 93 százaléknál tapasztalták az összes, vagy új, fokozódó károsodások mennyiségének jelentős csökkenését

Az eredeti tanulmányban résztvevő alanyok egy csoportját mind a mai napig nyomon követték és megfigyelik. 12 év elteltével, ezeknek a pácienseknek az állapotja stabil maradt (az MRI eredmények alapján), nagyon kevés mellékhatással és minimális számú semlegesítő antitest (NAbs) felbukkanásával.

Egy Európában végrehajtott nagy tanulmány eredményei szerint az interferon beta-1b hatékonyan lassítja az SPMS-es emberek mozgáskorlátozottságának kialakulását. Az Európai tanulmányban 781 SPMS-es páciens vett részt, a közepestől a súlyosig terjedő korlátozottsággal.

A tanulmányt az interferon beta-1b-t Európában „Betaferon®” néven forgalmazó vállalat hajtotta végre. A három év időtartamú kísérlet végrehajtását követő két évben az eredmények olyan látványosak voltak, hogy a független tanácsadó testület javasolta a placebo csoportba tartozó összes páciensnél a placebóról az aktív gyógyszerre történő váltást. A betegség progresszióját, az éves visszaesési arányt és az MRI méréseket használták a kezelés sikerességének meghatározásához.

Az Egyesült Államokban, a Betaseron® piacra dobói hajtottak végre egy kísérletet több mint 800 SPMS-es személy részvételével Észak Amerikában. Annak ellenére, hogy ez a kísérlet nem mutatott ki csökkenést a betegség progressziójában, jelentős csökkenéseket mutatott ki a klinikai rohamok és az MRI rohamok arányában, valamint a károsodások kiterjedtségénél a T<sup>2</sup> MRI vizsgálatoknál.

Az, hogy a két SPMS kísérlet eredményei mitől különböztek nem ismert, azonban ebben az utóbbi tanulmányban részt vevő személyeknél jelentősen kevesebb számú relapszust tapasztaltak, mint az Európai társaiknál. Ez azt sugallja, hogy az interferon beta-1b hatásosabb lehet azoknál a személyeknél, akik még mindig tapasztalnak relapszusokat, és az SPMS korai szakaszában vannak.

## **Rebif®**

A Rebif® egy kiterjedt kísérletét 560 személy részvételével hajtották végre, akiknél RRMS-t diagnosztizáltak, és enyhétől közepesig terjedő korlátozottságot mutattak. Nekik alacsony dózisu, magas dózisu gyogyszert vagy placebot adtak háromszor egy héten, két éven keresztül.

Az eredmények a súlyos relapszusok számának jelentős csökkenését mutatták, valamint a második relapszusig eltelő idő megnyúlását, továbbá az EDSS mérések szerint az igazolt progresszióig eltelő idő meghosszabbodását. A kezelt csoportban lévő személyeknél, a relapszus mentesek százaléka emelkedett. Az MRI-vel megfigyelhető betegség aktivitás szintén jelentősen csökkent, az összes

T2 károsodás terheléssel egyidejűleg.

Az Avonexhez<sup>®</sup> hasonlóan a Rebif<sup>®</sup> is késlelteti az időt a második SM epizódig és a CDMS (klinikailag határozott SM) megállapítását az „ETOMS” tanulmány eredményei alapján. Egy kiterjedt SPMS tanulmányban a betegség progressziójára nem volt jelentős hatással, azonban a pozitív eredmények hasonlóak voltak az Észak Amerikában végrehajtott Betaseron<sup>®</sup> SPMS tanulmányban tapasztaltakhoz.

### **Copaxone<sup>®</sup>**

Egy kétéves, az Egyesült Államokban, 251 enyhétől közepesen korlátozott RMMS-es személy részvételével végrehajtott kísérlet 29 százalékos éves relapszus csökkenést eredményezett. Ez a tanulmány kedvező hatásokat mutatott ki az EDSS progressziójára, bár ezeket nem igazolták vissza. MRI tanulmányok nem képezték részét ennek a kísérletnek.

Egy kilenc hónapos tanulmányt hajtottak végre, hogy meghatározzák a Copaxone<sup>®</sup> hatását a betegség, MRI vizsgálatokkal kimutatható, aktivitására. Az eredmények közé tartozott a fokozódó károsodások, a klinikai fellángolások és a T2 súlyozott betegség terhelés csökkenése. Az EDSS változása a kilenc hónap alatt elhanyagolható, volt.

Az eredeti 251 személyt magába foglaló kísérlet egyik alcsoportja egy nyomon követő tanulmányban történő részvételt választotta. A hat éves évfordulón, a 152 résztvevő az EDSS stabilizálódását és a klinikai roham arányának jelentős mértékű csökkenését tapasztalta. Ez a tanulmány az egyik leghosszabb folyamatos nyomon követés az SM kezeléseket történetében, de ahol az eredeti résztvevők 40 százalékának kiesésével az észlelések szilárdsága erősen csökkent.

### **Novantrone<sup>®</sup>**

Egy Franciaországban és Londonban végrehajtott több helyszínen végrehajtott tanulmány eredményei szerint a Novantrone<sup>®</sup> és methylprednisolone (szteroid) kombinációja hatásos volt a szklerózis multiplexes embereknél, akiknél a betegség nagyon aktív volt mind a klinikai, mind MRI által adott betegség aktivitási jelzések alapján egy hat hónapos periódusban. Akik a két gyógyszert szedték hónapról hónapra, tapasztalták az új fokozódó károsodások majdnem nullára és a fokozódó károsodások összes számának csökkenését.

Továbbá, a Novantrone<sup>®</sup> szteroid csoport résztvevői közül kétszer annyian maradtak fellángolás mentesek, mint azok, akik csak szteroidot kaptak. A csak szteroid kezelésben részesülők is négyszer annyi fellángolást tapasztaltak, mint a kombinációs gyógyszer csoportba tartozó személyek. Azoknál, akik a két gyógyszert kapták átlagosan több mint 1 EDSS pont, fejlődést tapasztaltak.

Egy, két évet átölelő Európai több központú, III. fázisú, 194 SPMS-es személy részvételével lefolytatott tanulmányban, a résztvevők vagy két dózis intravénás Novantronet<sup>®</sup> vagy placebót kaptak, minden három hónapban. Az eredmények jelentős mértékű csökkenést mutattak a relapszusok arányában, és a be-

tegség progressziójának vonatkozásában azoknál, akik a kezelt csoportban voltak.

## **Összehasonlító tanulmány eredmények**

### **A-B-C összehasonlító tanulmány**

Egy nem véletlenszerűen kiválasztott, nyitott címkés kezelési kísérletet hajtottak végre RRMS-es személyek részvételével, hogy összehasonlíthassák a relapszusok arányát, az „A-B-C” gyógyszerek egyikének szedésekor azokkal szemben, akik nem kapták a fenti gyógyszerek valamelyikét. A három kezelés egyikére kiválasztott, vagy kezelésben nem részesülő személyeket a kezelési választásuk szerinti négy csoport egyikébe osztották be.

A relapszus arány meglehetősen egyforma volt a csoportok tagjai között, és minden résztvevő az enyhétől a közepesig terjedő korlátozottsággal rendelkezett. A legtöbb résztvevőjének csak néhány említésre méltó tünete volt.

A 18 hónapos tanulmány befejezésekor csak a Betaseron<sup>®</sup> és a Copaxone<sup>®</sup> csoportba tartozó résztvevőknél volt jelentős csökkenés az éves relapszus arányban a nem kezelt csoport tagjaival összehasonlítva. Ugyanígy az EDSS pontok középértéke is csak a Betaseron<sup>®</sup> és Copaxone<sup>®</sup> csoportba tartozó résztvevőknél csökkent jelentős mértékben.

A tény, hogy az Avonex<sup>®</sup> nem mutatott statisztikailag jelentős csökkenést a relapszusok arányában vagy az EDSS pontszámokban, a tanulmány felépítésének eredménye lehet a gyógyszer teljesítményével szemben. A minták viszonylag alacsony száma (részt vevő szklerózis multiplexesek, körülbelül 40 személy csoportonként) és a tanulmány rövid időtartama, amellet a tény mellett, hogy a tanulmány nem volt vak és véletlenszerűsített, mind olyan tényezők, melyek hatással lehetnek a tanulmány végeredményére. Továbbá, egyéb tanulmányok érzékeltetik, hogy az Avonex<sup>®</sup> nem válik teljesen hatásossá, csak egy éves kezelés után.

### **Avonex<sup>®</sup> a Rebiffel<sup>®</sup> szemben**

Az „EVIDENCE” kísérletben az Avonexet<sup>®</sup> és a Rebifet<sup>®</sup> hasonlították össze, hogy megállapíthassák, hogy a Rebif<sup>®</sup> hatásosabb az RRMS kezelésében, mint az Avonex<sup>®</sup>. Ez a legkiterjedtebb leendő, véletlenszerű összehasonlító tanulmánya az RRMS kezelésére szolgáló két gyógyszernek napjainkig. 677 RRMS-es személyt foglalt magába, 56 központban az Egyesült Államokban, Kanadában és Európában. Ebben a Rebifet<sup>®</sup> előállító gyár által támogatott tanulmányban, a résztvevők és a kezelést végző orvosok nem voltak „vakok” (tudták ki melyik kezelésben részesül), de az MRI-ket figyelő, z értékelést végző orvosok „vakon” végezték munkájukat (ők nem tudták melyik résztvevő melyik gyógyszert kapja).

A Rebif<sup>®</sup> és az Avonex<sup>®</sup> ugyanolyan hatóanyag tartalmú gyógyszer, de a dózisok, az adagolás módszerei és gyakorisága különböző. A Rebifet<sup>®</sup> magasabb dózisban adják be, és gyakrabban a bőr alá. Az Avonexet<sup>®</sup> hetente egyszer mé-

lyen az izomba. A Rebifet<sup>®</sup> törzskönyvezték az Egyesült Államok területén kívüli alkalmazásra, de az „Orphan Drug Act” (ez kb. annyi, mint „Egyetlen Gyógyszertörvény”) megvédte az Avonexet<sup>®</sup> az Egyesült Államokban, és megakadályozta a Rebif<sup>®</sup> törzskönyvezését illetve jóváhagyását legalább 2003 májusáig.

Ez a törvény megakadályozza, hogy a ritka vagy „árva” betegségek kezelésére az azonos hatóanyagú gyógyszerek az Egyesült Államok piacán versenyezzenek, amíg a hatóanyagot először piacra dobó gyártónak nincs elég ideje az elsődleges kutatási költségek visszanyerésére. Annak érdekében, hogy hamarabb jóváhagyást szerezzenek, a Rebif<sup>®</sup> gyártóinak be kellett mutatniuk a Rebif<sup>®</sup> „klinikai fölényét” a meglévő egyetlen gyógyszerrel (Avonex<sup>®</sup>) szemben.

Már az egy éves időtartamra tervezett tanulmány 24. hete után, az eredmények „statisztikailag jelentős különbségeket” mutattak a Rebif<sup>®</sup> előnyére. A Rebif<sup>®</sup> csoportba tartozó emberek magasabb százalékos arányban voltak relapszus mentesek (75%) ebben a 24 hétben, szemben az Avonex<sup>®</sup> csoportba tartozó 63% relapszus mentes emberekkel. A Rebiffel<sup>®</sup> kezelt csoport tagjai egyharmaddal kevesebb aktív agyi károsodásuk volt (MRI-vel vizsgálva), mint az Avonex<sup>®</sup> csoport tagjainál. Ezek a tapasztalatok nyújtották a szükséges bizonyítékokat az FDA számára, melyekkel a Rebifet<sup>®</sup> klinikailag fölényben lévőnek nyilváníthatták, és megadhatták a korai jóváhagyást a gyógyszernek 2002 márciusában.

## **Betaseron<sup>®</sup> az Avonexszel<sup>®</sup> szemben**

A két éven keresztül folytatott „INCOMIN”, tanulmány, ahol a Betaseront<sup>®</sup> vizsgálták az Avonexszel<sup>®</sup> szemben, újra a magasabb dózisú és gyakrabban beadott interferon kezelés klinikai előnyeit hangsúlyozta ki. Mind a klinikai mérések (kik maradtak relapszus mentesek, és kiknél fejlődött tovább a betegség), mind az MRI eredmények (új T2 károsodások) kedvezőbbek voltak a Betaseronnal<sup>®</sup> kezelt csoportnál.

Ezt a független tanulmányt az olasz kormány finanszírozta a gyógyszeripar támogatása nélkül. Sem a résztvevők, sem az orvosok nem voltak „vakok, de az MRI-ket értékelő orvosok „vakon” hajtották végre az értékeléseket.

## **Dózisok, adagolási módok és mellékhatások**

Mivel nagyon sok tényező azonos, a kezelési módszer kiválasztása a dózistól, az adagolás módszerétől és a mellékhatásoktól függően történik.

Az Avonex<sup>®</sup> beadása intramuszkuláris injekcióval történik, 30µg-os adagban, hetente egyszer. A mellékhatásai közé tartoznak az influenzaszerű tünetek, általában az injekció beadását követő 24 órán belül, majd ezek elmúltával a következő injekció beadásáig, egy hétig nem jelentkeznek. Ezek az influenzaszerű tünetek enyhülnek, minden egyes injekció beadásával, és gyakran teljesen megszűnnek négy-öt hónap elteltével. A tanulmányok során, az injekció helyén ki-

alakult bőrirritációk nem különböztek a kontroll csoportnál tapasztaltaktól.

A **Betaseron**<sup>®</sup> szubkután (bőr alatti injekció) kerül beadásra 250µg-os adagban, kétnaponta. A mellékhatások az átmeneti influenzaszerű tünetek, az injekció helyén jelentkező bőrreakciók, valamint a vértest szám és máj teszt eltérések tartoznak. Néhány bizonyíték depresszió és pajzsmirigy (thyroid) közreműködését is érzékelteti, bár kimutatható kapcsolatot erre vonatkozóan még nem találtak.

Az interferonok dózis szintjeinek értelmezése is zavaró. A **Rebif**<sup>®</sup> és a **Betaseron**<sup>®</sup> heti dózisa egyértelműen magasabb, mint az **Avonex**<sup>®</sup>, de a **Betaseron**<sup>®</sup> és a **Rebif**<sup>®</sup> dózis szintjeit nehezebb összehasonlítani, mivel mindkettő eltérő szabványok szerint mérik a dózisokat.

A NAbs hatásai is zavaróak. A magas dózisú interferonok nagyobb hatással vannak a semlegesítő antitestekre, de még mindig hatásosabbnak tartják őket, mint az alacsony dózisban adott interferonokat. A semlegesítő antitestek általában átmenetiek, és ezért csekély hosszú távú hatásuk van. Az állandóan magas semlegesítő antitest szinttel rendelkező pácienseknél a kezelés hatásosságának csökkenését tapasztalhatják.

Úgy tűnik az interferonok hatásossága dózisfüggő, de a mellékhatások és a semlegesítő antitestek kialakulása is függ a dózis nagyságától. A legtöbb orvos nem bízta magát a semlegesítő antitestekre a kezelés meghatározásakor. Az Amerikai Neurológiai Akadémia és az SM Tanács állítja, hogy a semlegesítő antitestek mérése bizonytalan eredményeket ad.

Egy másik módja ennek a kérdésnek a másik megközelítésére a páciensek figyelmes felügyelete minden kezelési formánál. Amennyiben egy páciens nem reagál optimálisan egy kezelésre, más kezelési lehetőségeket kell kipróbálni. Vagy a dózis emelését, vagy egy másik kezelésre történő átváltást lehet számításba venni ilyenkor, még akkor is, ha a páciensnél nem alakultak ki semlegesítő antitestek. A másik oldalról nézve, ha a páciens jól reagál a kezelésre, de vannak nála semlegesítő antitestek, a legtöbb orvos csak ezért nem fogja megváltoztatni a kezelést.

A **Rebif**<sup>®</sup> bőr alatti injekcióban kerül beadásra 44µg-os dózisban hetente háromszor. A leggyakrabban említett mellékhatások az injekció helyén jelentkező bőrreakciók, és az influenzaszerű tünetek. Az **Avonex**<sup>®</sup> összehasonlítva magasabb dózisa és gyakoribb adagolása miatt a májfunkció zavar és a fehérvérsejt szám rendellenes értéke is nagyobb gyakorisággal figyelhető meg a **Rebif**<sup>®</sup> esetében. Az összes előforduló probléma általában csak átmeneti volt.

Az EVIDENCE és az INCOMIN tanulmányok segítettek az Amerikai Neurológiai Akadémia tagjainak és az SM Tanácsnak arra a végeredményre jutást, hogy a magasabb dózisú interferonok hatásosabbnak, mint az alacsonyabb dózisban alkalmazott interferonok.

A **Copaxone**<sup>®</sup> subkután injekcióval kerül beadásra naponta 20µg-os dózisban. A mellékhatásai, közé tartozik az injekció beadásának helyén jelentkező bőrreakció ugyanúgy, mint az időnként előforduló szervezeti reakciók. Az in-



jekció beadását követő 5-15 percen keresztül a tesztelt páciensek 10 százaléka tapasztal olyan reakciókat, mint szorongás, kipirulás, mellkasi fájdalom, vagy szorítás, szédülés, szívdobogás, és/vagy légszomj. Ezek a tünetek, átmenetiek és nem igényelnek specifikus kezeléseket.

A **Novantronet**<sup>®</sup> az interferonoktól és a Copaxonetól<sup>®</sup> eltérően adagolják. A Novantronet<sup>®</sup> 12 mg/m<sup>2</sup> intravénás infúzióban adagolják minden három hónapban. A gyógyszer élettartamra szóló limitjét (140 mg/m<sup>2</sup>) két-három éven belül érik el.

Jelenleg, a Novantrone<sup>®</sup> háttér kezelésként leggyakrabban alkalmazott gyógyszer olyan személyek számára, akik nem reagálnak megfelelően az SM kezelésére jóváhagyott egyéb gyógyszerekre. A Novantronet<sup>®</sup> az intravénás szteroidokkal kombinálva tanulmányozták, de nagyon sok orvos jelenleg az interferonok egyikével vagy Copaxonnal<sup>®</sup> kombinálva alkalmazza. Az előzetes vizsgálatok alapján a gyógyszer toxicitását nem emelik az ilyen kombinációk.

A további dózisok a kardiotoxicitás kockázatát hordozzák magukban. A kezelésben részesülő személyeken rendszeres kardiotoxicitási, fehér vérszámlelő és májfunkció tesztekkel kell végrehajtani. Miközben a páciensek általában jól tolerálják a gyógyszert, a gyakori mellékhatások között előfordul hányinger, hajhullás, menstruációs periódusok kimaradása, húgyúti fertőzések és száj kisebesedés.

## **Egyéb alkalmazott kezelések az SM progresszióánál**

**(Ezeket a kezeléseket az FDA nem hagyta jóvá kiemelten az SM-nél történő alkalmazáshoz)**

Az **intravénás immunglobulin (IVIg) kezelés** összegyűjtött humán immunglobulint alkalmaz, mely egészséges donorok véréből kivont antitest. Az IVIg terápiáról azt feltételezik, hogy különböző mechanizmusokkal szabályozza az immunrendszert, és megakadályozhatja a gyulladást gyulladás elősegítő citokinek termelésének elnyomásával, egyben lehetséges, hogy növeli a lehetőséget a remielizációra.

Az IVIg-gel végrehajtott legtöbb tanulmány kicsi, és rosszul tervezett volt, és nem nyújtott kielégítő adatokat. Ebből kifolyólag ennek a kezelésnek a hatékonyságát még meg kell határozni. A legtöbb tanulmány azt sejteti, hogy az IVIg kezelés csökkenti a relapszusok arányát, de nem azok súlyosságát, és enyhén javíthatja az EDSS pontszámokat, és elősegítheti a remielizációt. Az MRI eredmények változóak, és legalább egy tanulmány mutatta azt, hogy nem volt javulás a teljes károsodások számában.

Az alacsony dózisú IVIg kezelés úgy tűnik jól tolerálható, az olyan súlyos mellékhatások, mint aszeptikus meningitisz, vese elégtelenség, keringési események, vírusfertőzések, ekcéma, és anaphilaxia csak elvétve fordul elő. Az optimális dózist és gyakoriságát még meg kell határozni, és ez ötvözve a rendelkezésre álló nem kielégítő mennyiségű tanulmány adatokkal, és az IVIg készítmények között található eltérésekkel nem teszik első számú terápiás lehetőséggé a



legtöbb orvosnál.

A methotexate egy immun szuppresszív gyógyszer, mely megakadályozza a DNS szintézist és a sejtosztódást. Ezt a gyógyszert normálisan heti orális dózisokban adagolják progresszív típusú SM-es embereknek. A methotrexate hatásossága minimálisnak tűnik, de csökkentheti a leromlást. Egy tanulmányban, methotrexatet szedő személyek a felső végtagok funkciójának kisebb arányú csökkenését tapasztalták – bár nagyon sok esetben az egyének szklerózis multiplexe túl előrehaladott volt, és az alsó végtagok funkciója olyan súlyosan károsodott, hogy lehetetlen volt bármilyen változást megfigyelni.

A methotrexane gyakran okoz emésztőszervi problémákat és nyálkahártya irritációkat. A májfunkciókat is befolyásolhatja. A gyógyszert szedő személyek 20 százalékánál fordulhat elő kémiai hepatitisz.

Az **azathioprin**eről (**Immuran**<sup>®</sup>) feltételezik, hogy elnyomja az immunrendszert bizonyos sejtek fehérjéinek metabolizmusának megváltoztatásával. Úgy tűnik, ez a gyógyszer csökkenti a fellángolások számát a betegség progressziójának szerény mértékű lassítása mellett.

Az A-B-C gyógyszerek jóváhagyása óta az Immuran<sup>®</sup> szerepe az SM kezelésében minimalizálódott. Jelenleg, ezt a gyógyszert időnként az A-B-C gyógyszerek egyikével kombinálva alkalmazzák, hogy megpróbálják fokozni a hatását a rosszabb, mint optimális reakciót mutató páciens esetében az utóbbi gyógyszerek egyikénél. Azonban nagyon sok személynek manapság inkább Novantrone<sup>®</sup> kezelést írnak elő. Az Immuran<sup>®</sup> a progresszív SM kezelésében is lehet alkalmazni, bár az ezen a téren mutatott sikeressége, még nem kimutatott.

Az itt bemutatott alkalmazásai mellett az Immuran<sup>®</sup> más módon is segítséget nyújthat. Időnként az SM-es emberek tapasztalhatják tüneteik rosszabbodását a magas dózisú szteroid kezelés abbahagyását követően. Az Immuran<sup>®</sup> segíthet a pácienseknek a szteroid kezelés abbahagyását.

Az Immuran<sup>®</sup> adagolása, mind mellékhatásokat, mind komoly kockázatokat hordoz magában, ezért a páciens szoros és folyamatos ellenőrzése szükséges. A szklerózis multiplexesek körülbelül tíz százaléka nem kaphatja a gyógyszert a mellékhatásai miatt. Ezek gyakran kapcsolódnak a gyomor és étkezési rendellenességekhez, például hastáji fájdalom, hányinger, és anorexia. Míg a rák kockázata enyhén emelkedik, egyéb kockázatok – például bőr problémák, fertőzések, a csontvelő termelés csökkenése, és változások a májfunkcióban – jelentkezhetnek.

A **cyclophosphamide** (**Cytoxan**<sup>®</sup>) a fehérvérsejtek metabolizmusára van hatással a limfociták elpusztításával és az immunrendszer elnyomásával. Az SM progresszív formájával rendelkező embereknek a cyclophosphamidet intravénás infúzió formájában egy vagy kéthavonta adagolják. Ez a gyógyszer a T-segítő sejtek számát csökkenti jelentősen, továbbá csökkenti a T-elnyomó sejtek számának csökkenését.

Klinikai kísérletekben az eredmények eltérőek voltak. Az egyéb corticotropin kezeléssel kombinált cyclophosphamide terápia a kezelt betegek

80 százalékánál vagy stabilizálta állapotukat, vagy javította állapotukat a korlátozottság vonatkozásában, egy évvel a kezelés kezdetét követően. Egy másik tanulmányban a cyclophosphamide egyedül történő alkalmazásakor nem mutatott hatásosságot egy év elteltével, de néhány személynél lehetővé tette állapotuk stabilizálódását, és két-három év után még javulásukat is megfigyelhették, feltéve, hogy folytatták a kéthavi lökésszerű alkalmazását.

A 40 év alatti, az SM progresszív formájában szenvedő betegek nagyobb valószínűséggel reagálnak erre a kezelésre, mint a 40 év fölöttiek. Magas dózisban, rövid távú alkalmazásának mellékhatásai, közé tartozik a fertőzésekkel szembeni magasabb fogékonyság, hányinger, hajhullás és lehetséges húgyhólyag károsodás. Hosszú távú használata károsan befolyásolhatja a szaporodási rendszert – sterilitást és mutációkat okozhat – a rák magasabb kockázatával együtt.

# Új kutatási stratégiák és vizsgálat alatt lévő gyógyszerek

## Immunszupresszió

A szklerózis multiplex hosszú távú kezelése az immunválasz lassításának gondolatával kezdődött. Az ilyen típusú kezelést **immunszupresszió** néven ismerik, és számos kemoterápiás anyagot megvizsgáltak, hogy harcoljanak a betegség progressziója ellen.

A **cytokinek** néven is ismert gyógyszereket gyakran alkalmazzák a rák kezelésére, mivel károsítják a gyorsan osztódó sejteket. A szklerózis multiplexnél, az immunszupresszió mögötti stratégia az immunrendszer mielin elleni támadásainak tompítása. Az ilyen típusú gyógyszerek csak részben hatásosak, és jelentős mellékhatásaik illetve toxicitásuk van.

A mai napig az egyetlen FDA által jóváhagyott immunszupresszív kezelés a szklerózis multiplex kezelésére a **mitoxantrone (Novantrone®)**. Egyéb az FDA által nem specifikusan az SM kezelésére jóváhagyott, de a betegség gyorsan fejlődő formái esetében gyakran használt immunszupresszív gyógyszerek, közé tartozik a **cyclophosphamide**, a **methotrexate** és az **azathioprine**. Az **intravénás immunglobulin (IVIg)** egy másik típusú immunszupresszáns.

A Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) egy immunszupresszáns gyógyszer, mely először pozitív eredményeket mutatott egy kétéves, progresszív szklerózis multiplexes betegek részvételével folytatott tanulmányban. Egy év elteltével, a résztvevők stabil neurológiai állapotot, és károsodási mennyiség eredményeket mutattak az MRI-ken. Egy III. fázisú tanulmányban, azonban nem mutatott említésre érdemes hatást a betegség progressziójára és a rohamok arányára.

Bár úgy tűnik, a cladribine csökkenti a gadolínium fokozódását mind az RRMS-es, mind az SM progresszív formáival rendelkező betegeknél, a csontvelő termelés elnyomásának és vírusos fertőzések fokozott kockázatát hordozza, a klinikai előnyök nélkül. Ezek miatt a cladribine alkalmazása nem elfogadottan ajánlott az SM kezelésére.

A **cyclosporin A** egy immunszupresszáns, amit elsősorban szervátültetésnél használták. Közben nyújtott némi segítséget a szklerózis multiplex progresszív formájával rendelkező betegeknél - a betegség progressziójának lassításával - súlyos mellékhatásai jelentős mértékben meghaladják a gyógyszer bármilyen pozitív hatását, ezért a cyclosporine A-t elfogadhatatlannak tartják az SM kezelésénél.

Az ebbe a kategóriába tartozó, vizsgálatok kereszttüzeiben álló, gyógyszerek és kezelések, közé tartozik a **mofetil (Mycofenolate®)** – egy gyógyszer, mely hasonló az azathioprinehez, és a **tacrolimus**, egy immunszupresszáns, melyet az átültetett szövetek kilökődése ellen alkalmaznak. A **csontvelő átültetésnél (BMT)** és az **őssejt átültetésnél** is el kell nyomni az immunrendszert és ezért az ezzel járó kockázat nagyon magas.

A csontvelő átültetést szklerózis multiplexes személyek esetében először 1996-ban hajtották végre. Miközben csak néhány szklerózis multiplexes személy esett át ilyen procedúrán, némi pozitív eredményt jelentettek. A csontvelő átültetés úgy zajlik, hogy a páciens csontvelőjének egy kis részét kiveszik, és kivonják belőle az őssejteket (melyek a testben különböző vérszövetekké alakulnak).

Ezt követően a páciens kemoterápiában és teljes test sugárkezelésben részesül, hogy elpusztítsák a maradék csontvelőt. Ez után az őssejteket visszajuttatják a páciens szervezetébe, így azok új immunrendszert építhetnek fel. Ezek a kísérletek a BMT-vel tulajdonképpen az őssejt átültetés egyik típusát jelentik. Az őssejt kutatás egy másik területe, mely előnyös lehet az SM-es betegeknek az őssejt egyenesen az agyban található szklerózis multiplexes károsodásba történő bejuttatása, melyről később fogunk ebben a fejezetben említést tenni a „remielizáció” című részben.

A BMT magas kockázattal járó beavatkozás (a halálozási arány 2 és 10 százalék közötti) és csak kísérletként végzik súlyos és gyorsan fokozódó szklerózis multiplexnél. Az SM ezzel a módszerrel történő kezelésének sikerességi fokát még meg kell határozni. A szklerózis multiplexes emberek viszonylag normális várható élettartama fényében a BMT-vel összefüggésbe hozott magas halálozási arány korlátozza használhatóságát az SM-es betegek kis populációjánál.

Az anti-T-sejtes antitesteket azoknak a T-sejteknek számának csökkentésére alkalmazzák, melyek bejuthatnak a központi idegrendszerbe és károsíthatják a mielint. A **CAMPATH-1H** egy monoklonális antitest (Mab) mellyel egy bizonyos immunsejtet céloznak meg. A humanizált anti-CD4 antitest és anti-CD4 monoklonális antitest meghatározottan a CD4+ segítő T-sejteket támadja, melyek úgy tűnnek, alapvető szerepet játszanak az autoimmunitásban. Számuk csökkentésével, csökkenteni lehet az autoimmun választ a szklerózis multiplexesknél.

Ahogy a kutatók egyre több ismeretre tesznek szert a szklerózis multiplexnél előforduló, a sejtekben lezajló változásokkal kapcsolatban, úgy lesznek képesek új anyagokat kifejleszteni, melyek szelektíven támadják a meghatározott mechanizmusokat az immunrendszeren belül. Ez számos előnnyel jár az „általános immunszuppresszióval” szemben, mely a teljes immunválaszt támadja. A szelektív immunszuppresszió csak bizonyos funkciókat korlátoz, és hatásosabb lehet kevesebb mellékhatással.

## **Immunmoduláló kezelések**

A szklerózis multiplex kezeléseinek fejlesztésében a következő lépcső az, mely az immunrendszer bizonyos tevékenységét módosítja. Az **immunmoduláló** kezelésekkel az egyes sejtek funkcióját lehet leállítani, átirányítani vagy megváltoztatni bizonyos módon, hogy a központi idegrendszerre kifejtett káros hatásukat ne tudják befejezni. Az **interferon beta (Betaseron<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, és Rebif<sup>®</sup>) és a glatiramer acetate (Copaxone<sup>®</sup>)** a kezeléseknek ebbe a kategóriájába esnek.

A cytokinekről azt feltételezik, hogy nagy befolyásuk van az immunrendszerre. Úgy tűnik a **TH-1 sejtes-indukált cytokinek** (mint INF-gamma, IL-12, és IL-1) okozzák a gyulladást, míg a **TH-2 sejtes-indukált cytokinek** (melyek, közé tartozik az alfa IFN, az IL-10, és az IL-4) csökkentik a gyulladást. Ez a kezelés TH-1 sejtek csökkentését és tevékenységük megszakítását, vagy a TH-2 sejtek számának növelését célozza, melyekben meg van a potenciál az SM felángolások lelassítására vagy megállítására és a CNS-re kifejtett károsodás megállításának lehetősége.

A **statinok** a gyógyszereknek abba a csoportjába tartoznak, melyek csökkentik az agykárosodást okozó gyulladást. A Simvistatin (Zocor®) egy statin típus, melyet széles körben alkalmaznak a koleszterinszint csökkentésére, és a kutatók most vizsgálják azt, hogy ez a gyógyszer hatásos lehet-e az SM progressziójának lassításában. Korábbi laboratóriumi munkák során a statin alapú gyógyszereket hatásosnak találták a gyulladást okozó sejtek blokkolásában, a cytokin jelzésekre gyakorolt hatásukkal. Az állatokkal folytatott SM modell svimstatin tanulmányok ígéretes eredményeket mutattak.

A **salbutamolt (albuterol)** régóta használják az asztma kezelésére. Egyre több bizonyíték mutat immunmoduláló tulajdonságaira – különösen arra a képességére, hogy csökkenti az IL-12 (egy a TH-1 sejt fejlődésében kulcsfontosságú cytokin) termelését – mely ezt az anyagot az SM kezelésének egyik jelöltjévé tette. Egy rövid tanulmányban, 21 SPMS-es személynek adtak orálisan salbutamolt 2 héten keresztül. Az eredmények jelentős csökkenést mutattak az IL-12-t termelő sejteknél, melynek a hatása a kezelést követően egy hétig maradt meg.

Az **Alfa IFN** nagyon hasonlít az IFN-bétához és ez egy TH-2 (gyulladás ellenes) sejt-indukált cytokin. Az ezzel az anyaggal folytatott (**rekombináns INF alfa-2a, vagy rIF-alfa-2a**) tanulmányok korlátozott pozitív eredményeket mutattak. Egy kis tanulmányban a résztvevőknek a gyógyszert intramuszkuláris injekció formájában adták, míg az állatokkal folytatott tanulmányok az **orálisan adagolt IFN-alfa** hatásosságát mutatták. Az embereken folytatott elsődleges tanulmányok az orálisan adagolt dózissal nem voltak túl sikeresek, de még kivizsgálás alatt vannak.

Egy másik interferon, mely figyelmet kap, az **INF-T**. Ez egy terhességet felismerő hormon, melyről azt feltételezik, hogy elnyomja az immunválaszt a magzattal szemben, amikor egy nő teherbe esik. Ezt a hormont azért tanulmányozzák, mivel a szklerózis multiplexes nők állapota gyakran remittál, terhességük alatt. Az INF-T mind az orális, mind az injekcióban adagolt változatban hatásosnak mutatkozott az állat kísérletek során. SM-es személyekkel folytatott tanulmányokról nem érkezett jelentés.

A hím egereknél csökkent fogékonyságot tapasztaltak az EAE (az SM állatmodellje) kialakulásával szemben. Ezt a csökkent kockázatot a férfihormonok (tesztoszteron) védő tulajdonságainak tudják be. A vemhességük késői szakaszában a nőstény egereknél csökkenést tapasztalnak a betegség aktivitásában, és



ezt részben az **esztriol**, a női szex hormon megemelkedett szintjével hozzák összefüggésbe.

Továbbá, mind az esztriol, mind a progeszteron magas szintje megfigyelhető a terhesség késői szakaszában, és ezekről feltételezik, hogy gátolják a nitrit oxid és a TNF-alfa termelést. Ezek a tevékenységek is hozzájárulhatnak a terhesség késői szakaszában tapasztalt csökkent betegség aktivitáshoz. Az esztriol nagyon pozitív eredményeket mutatott az állatokkal folytatott kísérletekben, és potenciális lehetőséget jelenthet az SM kezelésében.

A **tumor nekrozis faktor (TNF-alfa)** egy cytokin, mely úgy tűnik, részt vesz a szklerózis multiplex rosszabbodásában. A **rolipram**, a **cilomilast**, a **propentofylline**, és az **orális pentoxifylline phosphodiesterase 4 (PDE4)** inhibitorok, melyek beavatkoznak a cytokin termelésbe, különösen a TNF-alfát támadják. Ezeket az anyagokat, melyek jól dokumentált gyulladás gátló hatással rendelkeznek, állatokon folytatott tanulmányokban és korai ember kísérletekben értékelik.

Egy most hajtottak végre II. fázisú tanulmányt, melyben a Rolipram biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték RRMS és SPMS betegeknél. A gyógyszer eredetileg, mint antidepresszánt fejlesztették ki, de később immun moduláris hatása is kiderült.

A sejtek kommunikálnak és egymással kölcsönhatásban állnak, hogy végrehajthassák különböző funkcióikat. **Sejttapadó molekula** párok (**CAMs**) teszik lehetővé a sejteknek az egymással történő kölcsönhatásokat, és a cytokinek befolyásolhatják az immunrendszer tevékenységét ezeknek a CAMs-oknak a kifejezésének megváltoztatásával. A kutatók most vizsgálják a CAMsok közötti kölcsönhatások megszakításának lehetőségét. Hogy csökkenthessék a gyulladást okozó TH-1 sejtek bejutását az agyba, **humanizált egér monoclonális antitesteket (MABs)** használtak az **emberi alfa-4 integrinnel szemben**, és **anti-CD11** és **CD18 MABsokat** alkalmaztak. Tanulmányokat hajtottak végre ezekkel az anyagokkal, hogy lemérhessék hatásosságukat az akut relapszusok kezelésében és megelőzésében.

A humanizált egér monoclonális antitestek (MABs) az emberi alfa-4 integrinnel szemben – **natalizumab (Antegren®)** néven is ismertek – ígéretes eredményeket mutatnak az SM kezelésében. Az SM károsodások (MRI-vel vizsgált) aktivitására kifejtett hatásosságának meghatározásához randomizált, duplán vak, placebo kontrollált tanulmányt hajtottak végre az Egyesült Királyságban 72 RRMS-es és SPMS-es személy részvételével.

A rövid távú kezelést jól tolerálták és figyelemre méltó csökkenést hozott az új aktív károsodások számában. A klinikai hatások és a hosszú távú eredményeket nem vizsgálták a tanulmányban, ezért további kísérletekre van szükség ezeknek a végeredményeknek a meghatározásához.

Ennek az anyagnak a készülőkor egy klinikai tanulmány van folyamatban, hogy megvizsgálja az Antegren® biztonságosságát és hatásosságát RRMS-es személyeknél, történő alkalmazásnál. A kutatók reményei szerint ez a gyógyszer



megakadályozza bizonyos fehér vérsejteknek a vér-agyagáton történő átjutását, és ezzel gyulladás előidézését, valamint a myelin és az axonok károsodását.

Más kölcsönhatások szükségesek az immunrendszer aktiválásához, beleértve egy **costimuláris jelet**. Egy antigén-specifikus jellel párosított antigén-függő jelet kell kapni mielőtt egy T-sejt, aktivizálódna. Az **anti-CLA** antitest egy MAb, mely bizonyos ezekkel a jelekkel összefüggésben lévő molekulákhoz kapcsolódhat – és ezért ténylegesen megszakítja a jelet. Ha T-sejtek nem aktiválódnak, akkor teoretikusan a betegség folyamatát meg lehet állítani.

A kutatás egy másik területe magába foglalja a **metalloproteinázokat**. Ezek olyan enzimek, melyek bizonyos a szövetek épségének megőrzéséhez szükséges sejt alkotókat bontanak le. Az egyéb immunrendszerben betöltött funkciók mellett, ezek az enzimek segítenek a fehér vérsejteknek a központi idegrendszerbe történő bejutásban. Az olyan anyagok melyek gátolják aktivitásukat, és biztató eredményeket mutattak az állatkísérletekben közé, tartoznak a **D-penicillamine**, az **Ro31-9790**, és a **BB1101**.

A kutatók vizsgálják, hogy a sejtpusztulás milyen szerepet játszik a szklerózis multiplexben, és az immun moduláció miképpen zavarhatja ezt a folyamatot. A szabad **nitrogén oxid** gyökök (**NO**) szerepet játszhatnak az oligodendrociták és a neuronok sérüléseiben. A nitrogén oxid szintén termel egyéb reaktív oxigén fajtákat (**ROS**) is, melyek sérüléseket okozhatnak a sejteknek. Annak érdekében, hogy nagy valószínűséggel lekerülhető lehessen a CNS szöveteinek károsodása, számos a nitrogén oxidok termelését megzavaró anyagot vesznek számításba kutatók. A következő anyagok befolyásolják vagy a nitrogén oxidot, vagy az **ROS**-t, és mutattak pozitív eredményeket az állatokon folytatott tanulmányokban: **antisense oligodeoxynucleotidák**, **butylated hydroxyanisole**, **aminoguanidine**, **catalase**, **EUK 8**, **uric acid (húgysav)**, és **2-phenyl-4, 4, 5, 5-tetramethylimidazoline-1-oxyl-3-oxide**.

Az **axonok sérülésének** elkerülése a kutatás nagyon lényeges területe a kutatásoknak és a gyógyszerfejlesztéseknek. A kutatók előtt áll még annak felfedezése, hogy a neuronok pontosan mitől sérülnek meg – hogy az immunrendszer egyenesen őket támadja, vagy a sérülésüket a közelükben lévő myelin ellen irányuló támadás okozza.

Egyéb mechanizmusok is okozhatják a neuronok sérülését. A receptorok is szerepet játszhatnak ebben, melyek egyike az **NMDA receptor**. Egy új anyag, az **MK-801**, az NMDA receptorral ellentétes hatású, és állatkísérleteket hajtottak végre a gyógyszer a hatásosságának meghatározásához.

A **dexanabiol (HU-211)** egy NMDA receptor, mely úgy tűnik hatékonyabb antioxidáns és gyulladás gátló tulajdonságokkal rendelkezik, mint az **MK-801**. Elnyomja a TNF-alfa termelést és általában jól tolerálható. Az állatokon végrehajtott tanulmányok eredményei azt sejtetik, hogy ez a gyógyszer hasznos lehet az SM akut fellángolásainak kezelésénél.

Az **apoptózis**, vagy programozott sejtpusztulás szintén szerepet játszhat az SM progressziójában. Amikor egy sejt végrehajtott funkcióját, akkor progra-

mozása szerint saját magától elpusztul. Úgy tűnik az apoptózis egyenes szerepet játszik a mielinél és az axonoknál a betegség progresszív fázisaiban. Az RRMS-nél és az SPMS korai fázisaiban, amikor a relapszusok még megtalálhatóak, az elgondolások szerint a károsodásokat a gyulladások és a mielin és valószínűleg az axonokat támadó sejtek okozzák.

A PPMS-nél és a relapszusok nélküli SMPS-nél a gyulladás csökken, és a mielin, az oligók, és az ideg sejtek úgy tűnnek, egyszerűen csak elpusztulnak. Ez magyarázatot adhat arra, hogy a gyulladások csökkentését, és a támadó sejtek funkcióinak megváltoztatását célzó kezelések miért nem tűnnek olyan hatásosnak a szklerózis multiplexnek ennek a progresszív formáinál, mint a relapszusokkal járó változatoknál. Ezeknek a nagyon fontos sejteknek az apoptózisának megelőzésével foglalkozó kutatások izgalmas új kezeléseket biztosíthatnak a jövőben. A gyulladás gátló gyógyszerekkel együttesen alkalmazott kombinációs kezelések még jobb eredményeket hozhatnak.

## Cél specifikus immunkezelések

A kutatásoknak ez a területe azokat a célterületeket vizsgálja, melyeket az immunrendszer támad meg, és a cél természetes, módosított vagy szintetikus verzióit alkalmazza, hogy megkísérelje az immunválasz megváltoztatását. Az ilyen típusú immunkezelés a vakcinával azonos módon működik, és a végső cél egy tolerancia kialakítása a céllal szemben, így állítva meg a támadásokat. A **mielin alapvető proteinje (MBP)** az SM elsősorú célja és rombolásának fő iránya, ezért nagyon sok kutatás foglalkozik a támadás irányának megváltoztatásával az MBP módosított változatának bejuttatásával.

A természetes – saját(?) – mielin peptidek SM kezelésére történő felhasználásával foglalkozó kutatások a mielin természetesen előforduló fehérjeszerkezetét használják egy nagyon specifikus válasz kiváltására az immunrendszerben. A peptidek kettő vagy több aminosavból álló molekulák, melyek a fehérjék alapvető építőanyagai.

Az a tény, hogy az SM egy autoimmun megbetegedésnek tűnik, ahol a test saját immunrendszere támadja meg a mielint, a kutatók remélik, hogy képesek lesznek módosítani ezt a folyamatot mielinből kivont (származtatott) peptideknek a testbe történő bejuttatásával. Hasonlóan a vakcinához, ezeket a peptideket genetikailag módosított vírusokkal juttatják be a szervezetbe.

A rekombinánt vaccinia vírust használják ezeknek a saját antigéneknek a szállítására (MBP-t a jelen esetben). A vaccinia a bárányhimlő vírus, és amikor kombinálják az antigén anyaggal, ez az immunizáció szabványos módszere bármilyen betegséggel szemben.

Miután ezek a természetes mielin peptidek bejutottak a testbe a befecskendezett vírus segítségével, a szervezet úgy értelmezi ezeket, mint antigéneket (idegen anyagokat), annak ellenére, hogy ugyanolyan felépítéssel rendelkeznek, mint a mielin. Az immunrendszer aktivizálódhat, és támadást indíthat ezek ellen a mielin peptidek ellen – valószínűleg elfordítva a támadás irányát a test saját

mielinjétől, és valószínűleg leállítva az autoimmun reakciót.

Bár a magas dózisban intravénásan alkalmazott MBP meggátolta az EAE-t, a kutatók nem találták meg annak okát, ez miért fordul elő. Az állatokon végrehajtott tanulmányok azt sejtetik, hogy a T-sejteket el lehet pusztítani az antigén (MBP) által előidézett apoptózis segítségével. Másik lehetőség az immunválaszt elnyomó Th2 sejtek számának megemelése, vagy az antigént jelentő sejtek megakadályozhatják a károsítani képes sejteket, hogy bizonyos, a betegség támadását kiváltó folyamatokhoz szükséges receptorokat elérjenek.

Az **MP4 (Apogen<sup>®</sup>)** egy chimeric (mesterséges(?)), rekombináns, humán MBP-t, és humán proteolipid protein epitopákat tartalmazó polipeptid. Az emberszabásúakon végrehajtott tanulmányokban az MP4 megakadályozta az SM állatmodelljének klinikai tüneteit, és nem okozta a betegség rosszabbodását. Ez az anyag a jövőben hasznos lehet az SM kezelésében.

Egy szintetikus MBP peptidet használva, a kutatók szájon át, és intravénásan alkalmazott oltásokat alkalmaztak egy I. fázisú gyógyszer kísérletben szklerózis multiplexes pácienseknél. A CSF-ben (gerincvelő folyadékban), a szabad anti-MBP antitesteket (melyek a mielint támadják) átmenetileg semlegesítette, de a résztvevők nem tapasztaltak csökkenést a relapszusok számában.

A legkívánatosabb eredményeket a **módosított peptid ligandok (APLs)** használatán keresztül lehet elérni. A ligand egy kötő molekula, és az APLs-el használva, az aminosav láncot kis mértékben megváltoztatva, így az APL nagyon hasonló, de nem azonos lesz a rá hasonlító peptidhez.

Ez a szerkezetben végrehajtott apró változtatás csökkentheti egy súlyosabb autoimmun válasz kialakulásának kockázatát, és növelheti a tolerancia kialakulásának lehetőségét, bár nem minden esetben történik meg. Az állatokon folytatott tanulmányokban, az APLs sikerét részben annak lehet tulajdonítani, hogy a Th1 (gyulladást fokozó) citokinek predominanciáját Th2 (gyulladáscsökkentő) citokinekké változtatni.

Egy APL, melyet egy II. fázisú SM kísérletben alkalmaztak a **CGP77116**, egy apró, a mielin proteinjéhez hasonló fehérje volt. A tesztelt dózist rosszul tolerálták, és a kísérletet fel kellett függeszteni. Az SM-el kapcsolatos tanulmányok nem voltak sikeresek, de a munkák tovább folytatódnak.

A **T-sejt antigén receptor (TCR)** a T-sejt antigén felismerésnek az egyik összetevője, ezért szükséges a segítsége a T-sejtek számára a célok meghatározásában. A TCR komplex az egyik jelölt gén, melyről feltételezik, hogy részt vesz az SM kialakulásában, és vagy az immunrendszerhez, vagy a mielinhez kapcsolják.

Állatokon folytatott tanulmányokon keresztül a kutatók felfedezték, hogy csak nagyon specifikus T-sejt klónok voltak képesek EAE-t (az SM állati modelljét) vagy SM-et előidézni. Az SM-es betegek CSF-jén végrehajtott tanulmányokban, a kitenyésztett kultúrák túlzott számban tartalmaztak bizonyos TCR géncsaládokat. Ez lehetővé teszi a kutatók számára, hogy képesek legyenek azonosítani egy meghatározott TCR régiót, melyet meg lehet célozni egy beteg-

ség módosító kezeléssel keresztül.

Egy immunreakció során, a T-sejtek termelődnek, a TCR különböző régióinak felismeréséhez. Ezek a T-sejtek képesek elnyomni egy immunválaszt.

A kutatók remélik, hogy meghatározott **TCR vakcinákat** használva képesek lesznek kihasználni a TCR-nek azt a képességét, hogy képes megakadályozni egy immunválaszt. Ha sikeresnek bizonyul, egy ilyen vakcina potenciálisan aktiválhatja a szabályozó mechanizmusokat annak érdekében, hogy megállítsa az immunrendszernek a központi idegrendszer ellen indított támadásait, még akkor, amikor ezek elkezdődnek.

I. fázisú gyógyszerkísérletek kezdődtek az SM-es betegeknek beadott TCR vakcinákkal. Az elsődleges tapasztalatok növekedést mutattak az immunválaszt korlátozó TCR peptid specifikus T-sejteknél csakúgy, mint az MBP-vel szembeni csökkent limfocita válaszok számában laboratóriumi körülmények között. Néhány résztvevő tapasztalhatott némi klinikai pozitív hatást. A TCR vakcinákkal folytatott további tanulmányok vannak folyamatban és terveznek végrehajtani a jövőben.

Pozitív eredmények is láthatóvá váltak egy **teljes T-sejtes kezelésben**. Ebben a tanulmányban nyolc szklerózis multiplexes pácienszt oltottak be sugárkezelt MBP reaktív T-sejtekkel. A nyolc páciensből ötnél mutatott jelentős csökkenést a fellángolások gyakorisága, és kisebb mértékű növekedést az MRI által kimutatható károsodások mérete, valamint szerényebb mértékű csökkenést a mozgáskorlátozottsági mutatókban. A három betegnél, akinél állapot rosszabbodás történt bizonyítékot mutatott (in vitro) egy feltételezett változásra a T-sejt felismerésben.

## Mikrobiológiai kezelések

A kutatásnak ez a területe az **antibiotikumokat** (melyeket bakteriális fertőzések kezelésére használnak), és a **vírusok elleni anyagokat** (vírus fertőzések kezelésére alkalmazott kezeléseket) foglal magába. Az ilyen kezelések mögötti teória arra a feltételezésre épül, hogy egy alvó, vagy lassú hatású fertőzés játszhat szerepet az SM kialakulásában.

Vírus antitestekre, vírus részecskék jelenlétére, vagy egyéb vírusfertőzésre vonatkozó bizonyítékokat fedeztek fel szklerózis multiplexes betegek szervezetében. A bárányhimlő, herpesz, humán T-sejtes lymphoma és Epstein-Barr vírusok álltak az SM kutatók kiemelt érdeklődés középpontjában. A humán herpesz vírus-6 (HHV-6) és a **chlamydia pneumoniae** kaptak kiemelkedő figyelmet az utóbbi időben.

Az SM kezelésében számításba vett vírusellenes anyagok magukba foglalják az **acyclovir (Zovirax®)** és **valacyclovir** hatóanyagait. Mindkét gyógyszert a herpesz fertőzések kezelésére fejlesztették ki. Egy 60 RRMSsel diagnosztizált résztvevővel végrehajtott randomizált, duplán vak tanulmány eredménye egyharmados éves visszaesési arány csökkenést mutatott ki azoknál, akik Zoviraxot® kaptak a placebóval kezelt csoport tagjaival szemben. Egy



randomizált, duplán vakon végrehajtott valacyclovirral végrehajtott kísérletben a magas betegség aktivitásszintű RRMS-es betegek alcsoportja csökkent mértékű új aktív károsodást érzékelt amint az, az MRI képeken látható volt, továbbá nagyobb számú vizsgálat mutatta, hogy nagyobb számú felvétel, volt mentes az új aktív károsodásoktól. A chlamydia pneumoniae kezelésére alkalmazott antibakteriális anyagokkal végrehajtott kísérletek még folyamatban vannak, de eredmények még nem állnak rendelkezésre.

## Kezelések kombinálása

Az újonnan kifejlesztett és jóváhagyott öt hosszú távú szklerózis multiplex kezelés a kutatókat, orvosokat és pácienseket egyaránt arra ösztönzi, hogy megfigyeljék, ezeknek a kezeléseknél a kombinálása növelheti-e ezeknek a hatásosságát. Laboratóriumi körülmények között a glatiramer acetát és az interferon kezelések egyikének kombinálása bátorító eredményeket mutatott.

Újabban, a tudósok a glatiramer acetátot az egyik interferonnal párosították, valamint immun szuppresszáns vagy kemoterápiás anyagot adtak egy interferon mellé. Ezek a kombinációk úgy tűnnek nem emelik a kezelések toxicitását, és a hatásosság bizonyos mértékű növekedését jelzik. A kombinációs kezelések azonban kockázatosak lehetnek. Az ilyen kombinációs kezelések biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó kísérletek és tesztek folyamatban vannak.

## Remielizáció

A szklerózis multiplexes kutatások egyik legizgalmasabb területe manapság olyan anyagok felfedezése, melyek elősegítik a remielizációt. Nagyon szklerózis multiplexes beteg számára a remielizációs kezelés az elvesztett képességek részleges helyreállítását jelenthetné. Ez tényleg az egyik legjobb kezelési végeredményt jelenthetné.

Az állatokon és embereken végrehajtott kutatások alapján a remielizációt csak a betegségben nem elvesztett **kifejlett oligók**, és **előfutár sejtekből** (például ilyenek az őssejtek) **újonnan kifejlődő új oligó sejtek** beavatkozásával lehet elindítani. Nagyszámú oligó előfutársejt van jelen a krónikus SM károsodásokban, de valamilyen okból kifolyólag ezek inaktívvá válnak.

Az oligók és előanyagainak a központi idegrendszerbe történő transzplantációja kitűnő eredményeket produkált rágcsálókon és kutyákon végrehajtott kísérletekben. Egy SM-es páciensekkel végrehajtott kísérlet most van folyamatban annak megállapítására, hogy mielin termelő sejtek **perifériális idegrendszerből (PNS)** történő átültetése milyen előnyökkel jár a szklerózis multiplexes betegek számára. A PNS-ből származó mielin termelő sejteket **„Schwann sejteknek”** nevezzük. Az első öt személy egyikénél, aki keresztül ment ezek a műtéten ebben a kísérletben, a Schwann sejteket a nöbeteg bokájából távolították el és ültették át az agyába. MRI-t használtak a műtétet végrehajtó orvos irányítására, aki egy tűt használt a sejteknek egy korábban kimutatott SM károsodásba juttatására.

A **növekedési faktorok** peptidek, melyek lokálisan kerülnek kibocsátásra,



és segítenek a különböző sejtek és szövetek fejlődésében. A növekedési faktorról feltételezik, hogy hatással vannak az oligókra, és képesek lehetnek a remielizáció elősegítésére. A négy növekedési faktor a következő:

1. **Inzulin típusú növekedési faktor (IGF-I)** - elősegíti a remielizációt és csökkenti a betegség aktivitását az állatokkal folytatott tanulmányokban. Szklerózis multiplexes személyeken végrehajtott előzetes kísérletek most vannak folyamatban.
2. **Idegnövekedési faktor (NGF)** – mennyisége megemelkedik a CSF-ben a relapszusok idején és csökken, amikor a fellángolás csillapodik. Megemelkedett szintjét tapasztalták EAE-s állatokban.
3. **Fibroblaszt növekedési faktor (FGF-II)** – számos pozitív változást okoz, amikor öregebb oligókkal kerül kapcsolatba.
4. **Csillószerű idegtáplálás faktor (CNF)** – úgy tűnik, hogy megvédi a kitenyésztett oligókat néhány apoptózist okozó tényezőtől, de nem védi meg őket a CD4 + T-sejtektől.

A fibroblaszt növekedési faktor-II (FGF-II) génkezelés pozitív hatásokat mutatott az egereknél, beleértve az FGF-II termelődését a CNS-ben, jelentős csökkenést a T-sejtek és a makrofágok számában, valamint jelentős emelkedést a mielint termelő sejtek számában. Ezek az eredmények jelzik, hogy az ilyen kezelések új lehetőségeket adhatnak az SM kezelésre a jövőben.

## Ígéretes jövő

Az utolsó évtized nagyon sok olyan izgalmas felfedezést hozott a multiplex szklerózissal kapcsolatban, melyek közelebb vitték a kutatókat az okok megtalálásához és a betegség gyógyításához. A legutóbbi évtized szintén hozott öt betegség módosító anyagot is, melyek mindegyikéről kimutatták, hogy lassítják a betegség aktivitását. Nagyon sok szklerózis multiplexes beteg tekinthet előre kevesebb, és kevésbé súlyos relapszusokra, és néhány esetben még a betegség továbbfejlődésének lelassulása is tapasztalható lesz, az új gyógyszeres kezeléseknél köszönhetően.

Egyre inkább közeledik a pillanat, és a következő évtized óriási ígéretet tartogat a szklerózis multiplexesek és a közelükben élő hozzátartozók számára. Több SM kutatást folytatnak a világon, mint valaha bármikor. Elhivatott kutatók és orvosok folyamatosan publikálnak számtalan cikket, tanulmányt, és hírlevelet, hogy új információkat közöljenek a lehetséges okokról és új kezelésekről azok számára, akiknél ezt a rendellenességet állapították meg.

Ahogy ezek a személyek várnak az egyre több izgalmas új lépésekre, ugyanúgy felhasználhatják a számukra rendelkezésre álló tünetkezelő és enyhítő kezeléseket is. Kezelőorvosuk szakértelmével, támogató családtagjaik és barátaik segítségével, valamint néhány életmódbeli változtatással, és jól megtervezett kezelési tervvel a szklerózis multiplexes betegek egy aktív, jelentőségteljes, és boldog jövő elé tekinthetnek.



ERROR: syntaxerror  
OFFENDING COMMAND: --nostringval--

STACK:

/Title  
(  
/Subject  
(D:20051219151547)  
/ModDate  
(  
/Keywords  
(PDFCreator Version 0.8.0)  
/Creator  
(D:20051219151547)  
/CreationDate  
(Bea)  
/Author  
-mark-