

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νεότερες φαρμακευτικές προσεγγίσεις στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια αυτοάνοση, φλεγμονώδης, εκφυλιστική πάθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Παρά τις μελέτες που έχουν εκπονηθεί, τα ακριβή αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου παραμένουν άγνωστα, αν και τα φλεγμονώδη κύτταρα, οι περιαγγειακές απομυελινωτικές αλλοιώσεις των νευρών και ο σχηματισμός πλακών στη λευκή ουσία διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται διερεύνηση των νεότερων φαρμακευτικών δεδομένων και των ερευνητικών εξελίξεων στην αντιμετώπιση της ΣΚΠ. Παρουσιάζεται ο μηχανισμός δράσης, ο τρόπος χορήγησης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη ΣΚΠ, καθώς και πιθανές μελέτες σύγκρισής τους με νεότερες υπό μελέτη φαρμακευτικές ουσίες. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη για την αντιμετώπιση της εξέλιξης και των συμπτωμάτων της ΣΚΠ, καθώς και η συμπληρωματική θεραπεία η οποία συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(5):602-611
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(5):602-611

Χ. Τριάντης,¹
Κ. Χατζημιχαήλ,²
Π. Θεοδόσης-Νόμπελος,¹
Ε. Ασημακοπούλου³

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία

²Γ' Νευρολογική Κλινική, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία

³Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

New pharmaceutical approaches
to the treatment of multiple
sclerosis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Πολλαπλή σκλήρυνση
Σκλήρυνση κατά πλάκας
Φαρμακευτικές προσεγγίσεις

Υποβλήθηκε 2.3.2020
Εγκρίθηκε 6.3.2020

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από έναν Γάλλο νευρολόγο, τον Jean-Martin Charcot, το 1868. Ο Charcot ονόμασε τη νόσο "sclerose en plaques" και εντόπισε τρία σημάδια της, γνωστά ως τριάδα του Charcot, τον νυσταγμό, τον τρόπο του σκοπού και την τραγουδιστή γλώσσα. Το κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η απώλεια μυελίνης, γεγονός που οδηγεί σε απομυελίνωση και στη δημιουργία ουλής (πλάκας).¹

Η ΣΚΠ εκτιμάται ότι προσβάλλει περίπου 2-2,5 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, με μέση επικράτηση 30 περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Παρατηρείται μεγάλη διακύμανση ανά περιοχή, με τις μεγαλύτερες τιμές να σημειώνονται στην Ευρώπη (80 ανά 100.000), ακολου-

θούμενη από την ανατολική Μεσόγειο (14,9), την Αμερική (8,3) και, τέλος, την Αφρική (0,3). Αναφορικά με τις διάφορες χώρες, η υψηλότερη επικράτηση παρατηρείται στην Ουγγαρία (176 ανά 100.000), ακολουθούμενη από τη Σλοβενία (150) και τη Γερμανία.² Στην Ελλάδα και στην Κύπρο η επικράτηση εκτιμάται ως μεγαλύτερη της μέσης τιμής (>100/100.000) και παράλληλα παρατηρείται υψηλή επίπτωση με μεγάλη αύξηση των ετήσιων κρουσμάτων.^{2,3} Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. διατροφή, τρόπος ζωής, ιική λοίμωξη κ.λπ.) σχετίζονται με τη νόσο,⁴⁻⁶ η οποία εμφανίζει μεγαλύτερη επικράτηση σε γυναίκες (2-3:1)⁷ και συνήθως διαγιγνώσκεται κατά την τρίτη δεκαετία της ζωής.

Η ΣΚΣ χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση φλεγμονής σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η φλεγμονή έχει συσχετιστεί με την είσοδο ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων από την περιφέρεια προς το ΚΝΣ, χωρίς να έχει ταυτοποιηθεί σαφώς το αντιγόνο που οδηγεί

στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η καταστροφή της μυελίνης των νευρών, διαδικασία γνωστή ως απομυελίνωση, και η τελική εκφύλιση των νευραξόνων. Οι βλάβες μπορεί να εντοπιστούν σε διαφορετικές θέσεις στο ΚΝΣ με ανάλογα συμπτώματα, όπως έλλειψη συντονισμού κινήσεων, αταξία στη βάδιση, αδυναμία άκρων, σπαστικότητα, χρόνιο πόνο, κόπωση, διαταραχές της ουροδόχου κύστης και του εντέρου, οπτικό έλλειμμα, διπλωπία, σεξουαλική δυσλειτουργία, γνωστική έκπτωση και συναισθηματική αστάθεια.⁸ Επίσης, το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας τάξης II (major histocompatibility complex class II, MHC) έχει συνδεθεί με επιρρέπεια στη ΣΚΠ, επηρεάζοντας συχνότερα άτομα με γενετική προδιάθεση στα λευκοκυτταρικά αντιγόνα τύπου HLA-DR2 και HLA-DR4 και άτομα τα οποία έχουν προσβληθεί από συγκεκριμένους ιικούς επιτόπους που μιμούνται τη μυελίνη.⁹

Η διάγνωση της ΣΚΠ τίθεται από διάφορα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, εφόσον δεν υπάρχει ειδική διαγνωστική εξέταση για τη νόσο. Ενδεικτικά αναφέρονται η λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς, η νευρολογική εξέταση, η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI), που συνιστά και την εξέταση εκλογής. Ανοσοηλεκτροφόρηση του ENY αποκαλύπτει την παρουσία μονοκλωνικών αντισωμάτων τύπου ανοσοσφαιρίνης G (IgG). Εξέταση εκλογής για τη νόσο, όπως προαναφέρθηκε, είναι η MRI, η οποία αναδεικνύει την παρουσία υφιστάμενων πλακών και την εμφάνιση νέων προστιθέμενων νευρολογικών βλαβών με την πάροδο του χρόνου. Από το 2001 για τη διάγνωση της ΣΚΠ χρησιμοποιούνται καθιερωμένες κλινικά οδηγίες, γνωστές ως κριτήρια McDonald. Οι οδηγίες έχουν αναθεωρηθεί ώστε η διάγνωση της νόσου να τίθεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη αξιοπιστία.¹⁰⁻¹²

Η συμπτωματολογία της ΣΚΠ εμφανίζει μεγάλη ανομοιογένεια, με αποτέλεσμα να υπάρχει δυσκολία στην κατηγοριοποίησή της. Παρ' όλα αυτά, ανίχνευση κοινών χαρακτηριστικών έχει καταδειχθεί σε διάφορες μορφές της νόσου. Η πλέον συνήθης μορφή (περίπου στο 85% των περιπτώσεων) είναι η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), η οποία χαρακτηρίζεται από ένα αρχικό επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας ακολουθούμενο από μια περίοδο ύφεσης και στη συνέχεια από την εμφάνιση υποτροπών. Με την πάροδο του χρόνου, σε μία έως δύο δεκαετίες από την αρχική διάγνωση, το 50-80% των ασθενών, ειδικά αν δεν έχει λάβει αγωγή, μεταπίπτει στο στάδιο της δευτεροπαθούς προϊούσας ΣΚΠ (secondary progressive multiple sclerosis,

SPMS). Στη δευτεροπαθή προϊούσα ΣΚΠ η αναπηρία εξελίσσεται σταδιακά και η προοδευτική νευρολογική επιδείνωση συνοδεύεται από ατροφία του ΚΝΣ. Το 10% περίπου των ατόμων με ΣΚΠ διαγιγνώσκεται με την πρωτοπαθή προϊούσα μορφή (primary progressive multiple sclerosis, PPMS), στην οποία οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν υποτροπές και υφέσεις, αλλά η νόσος επιδεινώνεται βαθμιαία. Ένας πολύ μικρός αριθμός ατόμων, της τάξης του 5%, εμφανίζουν την προϊούσα-υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS), η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρές υποτροπές.^{13,14}

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στο παρελθόν, για την αντιμετώπιση της ΣΚΠ είχαν χρησιμοποιηθεί ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ακόμη και σήμερα, για την αντιμετώπιση των υποτροπών στην οξεία φάση της νόσου τα φάρμακα εκλογής είναι τα κορτικοστεροειδή. Συγκεκριμένα, χορηγείται ενδοφλεβίως 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης καθημερινώς για 3-5 ημέρες, ακολουθούμενο από του στόματος χορήγηση στεροειδών, με προοδευτική μείωση των δόσεων σε διάστημα περίπου ενός μήνα.¹⁵ Παράλληλα, έχουν εγκριθεί ορισμένα εξειδικευμένα φάρμακα, κυρίως για την υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των υποτροπών, της δημιουργίας νέων φλεγμονών-εστιών που ανιχνεύονται στη μαγνητική τομογραφία και της επιδείνωσης της νόσου. Επιπρόσθετα, με τα νεότερα αυτά φάρμακα παρατηρείται και μείωση του ρυθμού της ετήσιας ποσοστιαίας απώλειας εγκεφαλικού ιστού (εγκεφαλική ατροφία).⁹

Η συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει βιολογικούς τροποποιητικούς παράγοντες για την τροποποίηση της εξέλιξης της νόσου. Η επιλογή της αγωγής θα πρέπει να ακολουθεί κατευθυντήριες γραμμές.¹⁶ Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΣΚΠ είναι ακόμη περιορισμένα, αλλά η σχετική έρευνα αναπτύσσεται με γρήγορους ρυθμούς. Τα εν λόγω φάρμακα περιλαμβάνουν τις ιντερφερόνες β-1a και β-1b, την οξική γλατιραμέρη, τους από του στόματος παράγοντες τεριφλουνομίδη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα και φινγκολιμόδη, τα μονοκλωνικά αντισώματα ναταλιζουμάμπη, οκρελιζουμάμπη και αλεμτουζουμάμπη και τον χημειοθεραπευτικό παράγοντα μιτοξαντρόνη.¹⁷ Επί πλέον, το 2019, ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) ενέκρινε τρία ακόμη φάρμακα: τη σιπονιμόδη, τη φουμαρική διροξιμέλη (diroximel fumarate) και την κλαδριβίνη.

2.1. Ιντερφερόνες

Από τις πρώτες ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στη ΣΚΠ ήταν οι ιντερφερόνες β-1a και β-1b, οι οποίες μέσω των ανοσοτροποποιητικών δράσεων που εμφανίζουν συμβάλλουν στη μείωση των φλεγμονωδών αποκρίσεων, οι οποίες οδηγούν σε απομυελίνωση του περιβλήματος των νευραξόνων. Χρησιμοποιούνται συνολικά πέντε φαρμακευτικά προϊόντα. Η ιντερφερόνη β-1a χορηγείται ενδομυϊκώς σε δόση 30 μg μία φορά την εβδομάδα στα πρώτα στάδια της νόσου (Avonex®) ή υποδορίως 22 μg ή 44 μg 3 φορές την εβδομάδα (Rebif®) ή υποδορίως 125 μg κάθε 14 ημέρες ως πεγκιντερφερόνη, που είναι η μοναδική πεγκυλιωμένη μορφή (Plegridy®). Η ιντερφερόνη β-1b χορηγείται υποδορίως σε δόση 0,25 mg ανά 2 ημέρες (Betaferon®, το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε για τη ΣΚΠ το 1993, και Extavia®).^{18,19} Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εν λόγω φαρμάκων μπορεί να περιλαμβάνουν κατάθλιψη, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και συμπτώματα ιογενούς συνδρομής με πυρετό, ρίγη, εφίδρωση, μυαλγίες και ανορεξία.

2.2. Οξική γλατιραμέρη

Για τη μείωση του αριθμού των υποτροπών της ΣΠΚ χρησιμοποιείται η οξική γλατιραμέρη. Πρόκειται για ένα συνθετικό ολιγοπεπτιδιο που ομοιάζει με τη μυελίνη και χορηγείται υποδορίως σε δόση 20 mg/mL μία φορά την ημέρα ή 40 mg/mL 3 φορές την εβδομάδα (Copaxone®). Η ανοσοτροποποιητική δράση της δεν είναι πλήρως γνωστή αλλά έχει συσχετιστεί με τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν αντίδραση μετά τη χορήγηση της ένεσης, που περιλαμβάνει έξαψη, θωρακικό άλγος, ανησυχία και κνησμό.^{20,21} Προτείνεται η εναλλαγή της θέσης της ένεσης (βραχίονες, μηροί, ισχία, πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα) για τη μείωση της πιθανότητας τοπικών αντιδράσεων.

2.3. Από του στόματος χορηγούμενοι παράγοντες

Ένας εκλεκτικός ανοσοτροποποιητικός από του στόματος χορηγούμενος παράγοντας είναι η περιφλουνομίδη (Aubagio®), η οποία εγκρίθηκε το 2012.²² Χορηγείται *per os* υπό μορφή δισκίων 14 mg μία φορά την ημέρα. Ενδείκνυται σε RRMS, κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει υποτροπές των συμπτωμάτων ακολουθούμενες από περιόδους ύφεσης. Η περιφλουνομίδη αναστέλλει εκλεκτικά και αναστρέψιμα το μιτοχονδριακό ένζυμο διυδροοροτική αφυδρογονάση (DHO-DH) που απαιτείται για τη σύνθεση της πυριμιδίνης, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Ο ακριβής τρόπος δράσης της περιφλου-

νομιδης στη ΣΚΠ είναι άγνωστος, πιθανολογείται όμως ότι μειώνει τον αριθμό των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ, τα οποία αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος και συμμετέχουν στη διαδικασία ανάπτυξης φλεγμονής. Η μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων συνεπάγεται περιορισμό της φλεγμονής, γεγονός που συμβάλλει στον έλεγχο των συμπτωμάτων της ΣΚΠ. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της περιφλουνομιδης είναι γαστρεντερικές διαταραχές, αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, κεφαλαλγία και αλωπεκία. Ωστόσο, είναι ήπιας έως μέτριας έντασης, υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου και συνήθως δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση.²³

Μια επί πλέον από του στόματος δραστική ουσία που χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΣΠΚ είναι η ένωση BG-12, σήμερα γνωστή ως φουμαρικός διμεθυλεστερας (Tecfidera®).²⁴ Εγκρίθηκε το 2013 και κυκλοφορεί υπό μορφή γαστροανθεκτικών καψακίων (120 mg και 240 mg). Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 120 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες και στη συνέχεια 240 mg δύο φορές ημερησίως. Επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου μέσω μείωσης της κυτταρικής απόκρισης στο οξειδωτικό stress. Παρ' ότι ο μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός, φαίνεται ότι εμπλέκεται η ενεργοποίηση της μεταγραφικής οδού του παράγοντα Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), ο οποίος ρυθμίζει ορισμένα αντιοξειδωτικά γονίδια τα οποία λαμβάνουν μέρος στην προστασία των κυττάρων από τη βλάβη. Ο φουμαρικός διμεθυλεστερας μειώνει αποδεδειγμένα τη φλεγμονή και ρυθμίζει τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος.²⁵ Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ερυθρίαση, ειδικά κατά την έναρξη της αγωγής, και τα γαστρεντερικά συμβάματα όπως το κοιλιακό άλγος. Η προσωρινή ελάττωση της δόσης μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης, ενώ ενδέχεται να ωφελήσει τον ασθενή και ένας βραχύς κύκλος χορήγησης ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη. Για τις γαστρεντερικές διαταραχές συνιστάται η λήψη του φαρμάκου συγχρόνως με τα γεύματα.

Ένας ακόμη από του στόματος παράγοντας είναι η φινγκολιμόδη (Gilenya®), που χορηγείται σε υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ. Η χορήγηση της συνιστάται όταν η νόσος εξακολουθεί να παραμένει σε υψηλή ενεργότητα παρά τη χορήγηση τουλάχιστον μίας άλλης κατάλληλης τροποποιητικής της νόσου θεραπείας ή όταν είναι σοβαρής μορφής και επιδεινώνεται ραγδαία. Το φάρμακο εγκρίθηκε το 2010 και κυκλοφορεί σε μορφή καψακίων (0,25 mg και 0,5 mg). Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg την ημέρα.²⁶ Η φινγκολιμόδη εμποδίζει

τη μετανάστευση των Τ-λεμφοκυττάρων από τους λεμφαδένες προς τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Η ύπαρξη λιγότερων λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ οδηγεί σε μείωση της βλάβης που προκαλούν στη ΣΚΠ. Αυτό επιτυγχάνεται με την αναστολή της δράσης του υποδοχέα της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης, ο οποίος βρίσκεται στα Τ-κύτταρα και συμμετέχει στον έλεγχο της μετακίνησής τους στον οργανισμό. Ως συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, η γρίπη, η παραρρινοκολπίτιδα, η λεμφοπενία και λευκοπενία, η κεφαλαλγία, η αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και ο κίνδυνος ανάπτυξης οιδήματος της ωχράς κηλίδας. Η φινγκολιμόδη μπορεί να μειώσει τον καρδιακό ρυθμό και να προκαλέσει αρρυθμίες, γι' αυτό συνιστάται έλεγχος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επίσης, μετά από 2–3 έτη θεραπείας έχουν αναφερθεί περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας καθώς και προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), για τα οποία θα πρέπει να διενεργείται ο σχετικός διαγνωστικός έλεγχος και επί παρουσίας τους να διακόπτεται η αγωγή.^{27,28}

2.4. Μονοκλωνικά αντισώματα

Η ναταλιζουμάμη αποτελεί έναν εκλεκτικό ανοσοκατασταλτικό παράγοντα με το εμπορικό όνομα Tysabri®, που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 4 εβδομάδες. Εγκρίθηκε το 2004, αποσύρθηκε το 2005 λόγω ανησυχιών για πρόκληση PML, μιας πολύ σοβαρής πάθησης που μπορεί να προκαλέσει βαριά αναπηρία ή θάνατο, αλλά τελικά επανήλθε στην κυκλοφορία. Σήμερα κυκλοφορεί ως ενέσιμο διάλυμα 300 mg/15 mL (20 mg/mL). Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 300 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η έγχυση πραγματοποιείται μέσα σε μία ώρα με φυσιολογικό ορό. Το φάρμακο φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2–8 °C και η χορήγησή του πρέπει να γίνει μέσα σε 8 ώρες από την προετοιμασία του. Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΣΚΠ για την πρόληψη των υποτροπών και την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου, ειδικά σε ασθενείς όπου έχουν αποτύχει οι θεραπείες πρώτης γραμμής και δεν ανταποκρίνονται σε άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία ή εμφανίζουν ταχεία επιδείνωση.²⁹ Η ναταλιζουμάμη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει κατά της πρωτεΐνης «α4β1 ιντεγκρίνη», η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων. Προσκολλώμενη στην ιντεγκρίνη θεωρείται ότι σταματά τη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων από το αίμα στον εγκέφαλο, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή και τη νευρική βλάβη που προκαλεί η ΣΚΠ. Η ναταλιζουμάμη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης, περιλαμβανομένης και της

PML, όπως προαναφέρθηκε. Ο έλεγχος για ενδεχόμενη PML γίνεται με μαγνητική τομογραφία και σε περίπτωση που εντοπιστούν ύποπτα ευρήματα διακόπτεται η θεραπεία. Ο κίνδυνος εμφάνισης της PML σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας και είναι ιδιαίτερα αυξημένος εάν οι ασθενείς έχουν λάβει το φάρμακο για >2 έτη. Στις διάφορες μελέτες, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ναταλιζουμάμης ήταν η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, η ρινοφαρυγγίτιδα, η κνίδωση, η κεφαλαλγία, η ζάλη, ο έμετος, η ναυτία, ο πόνος στις αρθρώσεις, τα ρίγη, ο πυρετός και η κόπωση.^{30,31} Αντενδείκνυται η συγχορήγηση ναταλιζουμάμης με β-ιντερφερόνες ή οξική γλατιραμέρη.

Ένα πρωτοποριακό εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο χορηγείται σε πρωτοπαθή προϊούσα και υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, είναι η οκρελιζουμπάμη (Ocrevus®).³² Αποτελεί το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε (το 2017) με την ένδειξη «πρωτοπαθή προϊούσα ΣΚΠ» ως ενέσιμο διάλυμα 300 mg/10 mL (30 mg/mL). Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει την αρχική δόση, η οποία χορηγείται ως δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 300 mg με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, ενώ όλες οι υπόλοιπες χορηγούνται ως εφ' άπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg δύο φορές κατ' έτος. Η οκρελιζουμπάμη είναι ο πρώτος παράγοντας που στοχεύει απ' ευθείας στα Β-κύτταρα, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ΣΚΠ και συγκεκριμένα ασκεί τη δράση της μέσω αναγνώρισης και προσκόλλησης στη CD-20 πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια των Β-κυττάρων. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν κνησμό, εξάνθημα, δύσπνοια και ευαισθησία σε λοιμώξεις. Για τη διαχείριση των σοβαρών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (infusion-related reactions, IRRs) απαιτείται προκαταρκτική αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης 30 min πριν από την έγχυση και λήψη αντιισταμινικού περίπου 30–60 min πριν από την έγχυση του φαρμάκου.^{33,34}

Επίσης, για την αντιμετώπιση των εξάρσεων της ΣΚΠ χορηγείται αλεμτουζουμάμη (Lemtrada®), η οποία συστήνεται σε υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα και σε υψηλής ενεργότητας δευτεροπαθή προϊούσα ΣΚΠ.³⁵ Εγκρίθηκε το 2014 και κυκλοφορεί ως ενέσιμο διάλυμα 12 mg/φιαλίδιο (12 mg/1,2 mL). Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει 8 ενδοφλέβιες εγχύσεις μέσα σε διάστημα δύο ετών. Συγκεκριμένα, χορηγούνται 12 mg/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες (φάση I) και στη συνέχεια 12 mg/ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες 12 μήνες αργότερα (φάση II). Η αλεμτουζουμάμη αναγνωρίζει και προσκολλάται στη CD52 πρωτεΐνη, που υπάρχει στα λεμφοκύτταρα προκαλώντας νέκρωση των κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια αντικαθίστανται από νέα λεμφο-

κύτταρα. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εξάνθημα, κεφαλαλγία και λοιμώξεις αναπνευστικού. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές. Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συνήθως συνταγογραφείται σε ασθενείς που δοκίμασαν ανεπιτυχώς δύο ή περισσότερα φάρμακα για ΣΚΠ.³⁶ Πρόσφατα, προτάθηκε ο περιορισμός στη χρήση της σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η νόσος επιδεινώνεται ραγδαία παρά τη χορήγηση μίας τουλάχιστον ακόμη αγωγής.

2.5. Μιτοξαντρόνη

Ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο που βρίσκει εφαρμογή στη ΣΚΠ είναι η μιτοξαντρόνη. Οι φαρμακευτικές επιλογές σε δευτεροπαθή προιόυσα ΣΚΠ είναι πολύ περιορισμένες. Η μιτοξαντρόνη μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα ΣΚΠ που σχετίζεται με ταχέως εξελισσόμενη ανικανότητα, για τους οποίους δεν διατίθενται εναλλακτικές θεραπείες. Πρόκειται για ένα συνθετικό κυτταροτοξικό ανάλογο της ανθρακινόνης που καταστέλλει τη λειτουργία των T-κυττάρων.³⁸ Η συνήθης δοσολογία της μιτοξαντρόνης είναι 12 mg/m² επιφάνειας σώματος σε ενδοφλέβια έγχυση, που επαναλαμβάνεται κάθε 1–3 μήνες. Μπορεί να απαιτηθούν προσαρμογές του δοσολογικού σχήματος βάσει του βαθμού και της διάρκειας της καταστολής του μυελού των οστών.

2.6. Νεότερα εγκεκριμένα φάρμακα

Τον Μάρτιο του 2019 εγκρίθηκε από τον FDA η σιπονιμόδη, παλαιότερα γνωστή ως BAF312, με το εμπορικό όνομα Mayzent® (siponimod). Ακολούθησε έγκριση και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Διατίθεται σε δισκία των 0,25 mg και 2 mg για *per os* χορήγηση σε υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ.³⁷

Εξέλιξη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα οδήγησε στην πρόσφατη ανακάλυψη της φουμαρικής διροξιμέλης (diroximel fumarate), που εγκρίθηκε μόλις τον Νοέμβριο του 2019 με το εμπορικό όνομα Vumerity®. Κυκλοφορεί σε κάψουλες των 231 mg και η συνιστώμενη δοσολογία είναι δύο κάψουλες δύο φορές την ημέρα. Πρόκειται για έναν νέο *per os* παράγοντα ο οποίος προσφέρει την αποτελεσματικότητα του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, δρώντας με ανάλογο τρόπο, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς είναι περισσότερο ανεκτός, ειδικά από το γαστρεντερικό.³⁸

Τελευταία, ο FDA ενέκρινε τη χρήση της κλαδριβίνης με το εμπορικό όνομα Mavenciclad®, σε υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα και υψηλής ενεργότητας δευτεροπαθή προιόυσα ΣΚΠ. Είχε προηγηθεί η έγκριση του φαρμάκου από

τον EMA το 2017, κατόπιν απορρίψεων και από τους δύο οργανισμούς. Πρόκειται για μια γνωστή κυτταροτοξική ένωση που χρησιμοποιείται από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 για την αντιμετώπιση ενός τύπου λευχαιμίας που καλείται «λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων» (hairy cell leukemia, HCL). Δρα ως νουκλεοσιδικό ανάλογο της δεοξυαδενοσίνης, που οδηγεί τα λεμφοκύτταρα σε κυτταρικό θάνατο με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Κυκλοφορεί σε δισκία των 10 mg για *per os* χορήγηση. Κατά τη χρήση του απαιτείται αιματολογική παρακολούθηση. Το φάρμακο συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, δεδομένου του τρόπου δράσης, που συνδέεται με τη μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων.³⁹

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί η περίπτωση της δακλιζουμάμπης, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που εγκρίθηκε το 2016 με το εμπορικό όνομα Zinbryta® και αποσύρθηκε το 2018. Η εθελοντική απόσυρση του φαρμακευτικού προϊόντος πραγματοποιήθηκε κατόπιν σύστασης του EMA για άμεση αναστολή και ανάκληση μετά από 12 αναφορές σοβαρών περιστατικών φλεγμονής του εγκεφάλου, τρεις από τις οποίες απέβησαν θανατηφόρες.^{41,42}

3. ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η οζανιμόδη (ozanimod, RPC-1063) είναι ανοσοτροποποιητική ουσία που βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών. Εμφανίζει εκλεκτική τροποποιητική δράση στους υποδοχείς της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P1 και S1P5). Η μελέτη RADIANCE, σε *per os* χορήγηση 1 mg και 0,5 mg, ανέφερε ικανοποιητικά στοιχεία αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ένωσης και αναμένεται σύντομα να κατατεθεί αίτημα για έγκριση.⁴³ Η οζανιμόδη ανήκει στην ίδια κατηγορία και εμφανίζει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τη φινγκολιμόδη. Ανάλυση της δραστηριότητας των δύο ενώσεων έδειξε παρόμοια αποτελέσματα, ενώ στην πρώτη διαπιστώθηκε καλύτερο προφίλ σχέσης όφελους/κινδύνου.⁴⁴

Η αμισελιμόδη (amiselimod, MT-1303) είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός τροποποιητικός παράγοντας των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P1). Μελέτες διάρκειας 24 μηνών της φάσης II έδειξαν ότι είναι καλά ανεκτή και ότι εμφανίζει δοσοεξαρτώμενη δραστηριότητα.⁴⁵

Αντίθετα, τα αποτελέσματα της φάσης II του μονοκλωνικού αντισώματος οπισινουμάμπη (opicinumab), κατά τη μελέτη SYNERGY, δεν ήταν τα επιθυμητά, καθώς δεν αποδείχθηκε δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση σε σχέση με το placebo σε υποτροπιάζουσα ΣΚΠ.⁴⁶

Στην περίπτωση της εβομπρουτινίμης (evobrutinib), μετά τα αποτελέσματα της κλινικής φάσης II, σε *per os* δόση 75 mg μία ή δύο φορές ημερησίως, διαπιστώθηκε μείωση των βλαβών. Έτσι, ξεκίνησαν δύο βασικές μελέτες φάσης III (EVOLUTION RMS 1 και 2) για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας. Η εβομπρουτινίμη είναι εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK), που αναστέλλει την ενεργοποίηση των Β-κυττάρων.⁴⁷

Η ιβουδιλάστη (ibudilast, AV-411 ή MN-166) είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE4) με αντιφλεγμονώδη δράση. Στην κλινική φάση II σε ασθενείς με ΣΚΠ έδειξε επιβράδυνση στον ρυθμό ατροφίας του εγκεφάλου σε σχέση με την ομάδα placebo, αλλά συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγίες και κατάθλιψη.⁴⁸

Η ινεμπιλιζουμάμη (inebilizumab, MEDI-551) είναι ένα εξανθρωποποιημένο αντι-CD19 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο δοκιμάστηκε στη ΣΚΠ και εμφάνισε στη φάση I αποδεκτό προφίλ ασφάλειας σε ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση συγκρινόμενη με placebo. Σήμερα, αναπτύσσεται ως ορφανό φάρμακο για τη θεραπεία της οπτικής νευρομυελίτιδας (neuromyelitis optica, NMO) και όλου του φάσματος των εν λόγω διαταραχών.⁴⁹

Παρ' όλο που η ΣΚΠ δεν έχει σαφή αιτιολογία φαίνεται ότι διάφοροι ιοί όπως ο Epstein Barr αλλά και άλλοι σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου. Η αμανταδίνη (AMS-5102) είναι ένα αντι-ϊικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη νόσο του Parkinson. Συχνά συνταγογραφείται πέραν των ενδείξεών της για την κόπωση σε ασθενείς με ΣΚΠ. Πρόσφατη μελέτη όμως έδειξε ότι δεν εμφανίζει δράση στην κόπωση, στην κατάθλιψη και στη γνωστική λειτουργία. Εν τούτοις, δείχθηκε ότι είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο με επίδραση στην ταχύτητα βάδισης ασθενών με ΣΚΠ.⁵⁰ Αντίθετα, η ραλτεγκραβίρη, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο, που κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Isentress, σε μελέτες φάσης II έδειξε ότι δεν εμφανίζει κάποια δραστηριότητα στη ΣΚΠ.⁵¹

Αντιγονοπαρουσιαστικές θεραπείες, εμβόλια, κυτταροπροστατευτικές και αναγεννητικές θεραπείες μελετώνται, καθώς έχουν επιδείξει θετικά αποτελέσματα σε ανάλογες παθήσεις.⁵² Προς αυτή την κατεύθυνση κινείται το BHT-3009, ένα DNA με ικανότητα κωδικοποίησης όλης της αλυσίδας της μυελίνης (myelin basic protein, MBP), με σκοπό τη δημιουργία ανθεκτικότητας έναντι της MBP.^{53,54} Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ ή δευτεροπαθή προϊούσα ΣΚΠ που έλαβαν 4 δόσεις, την πρώτη, την τρίτη, την πέμπτη και την ένατη εβδομάδα, σε αυξανόμενες δόσεις, διαπιστώθηκε ικανοποιητική ασφάλεια και σημειώθηκε βελτίωση της μαγνητικής απεικόνισης του εγκεφάλου καθώς και μείωση των CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων, αν και δεν

τεκμηριώθηκε επίδραση στον περιορισμό της ικανότητας κίνησης.⁵⁵

4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Διάφορες κατηγορίες φαρμάκων χρησιμοποιούνται ως συμπτωματική θεραπεία παράλληλα με την κύρια φαρμακευτική αγωγή. Τα συγκεκριμένα φάρμακα συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μέσω της βελτίωσης των συμπτωμάτων της νόσου, όπως της βάδισης, του πόνου, της σπαστικότητας, της δυσκοιλιότητας, της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης και της κατάθλιψης.^{56,57}

Η φαμπριδίνη χρησιμοποιείται ως *per os* συμπτωματική θεραπεία για τη βελτίωση της ταχύτητας βάδισης και είναι το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε από το 2010 με αυτή την ένδειξη. Κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Fampyra® υπό μορφή δισκίων των 10 mg. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα εκτός των γευμάτων, ενώ συνιστάται και αξιολόγηση της αγωγής εντός 2-4 εβδομάδων. Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει τον αποκλεισμό των διαύλων καλίου στα νευρικά κύτταρα, ευνοώντας την αποπόλωση-διέγερση των μυών και κατ' επέκταση τη βάδιση. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως νευρολογικές και περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, προβλήματα στον ύπνο, ζάλη και παραισθησία, ενώ συχνά αναφέρθηκαν λοιμώξεις του ουροποιητικού.⁵⁸

Σε αυτές τις θεραπευτικές προσεγγίσεις θα πρέπει να αναφερθεί και η αντιμετώπιση του πόνου, καθώς αποτελεί ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα που απαιτούν θεραπεία.⁵⁹ Τόσο ο οξύς όσο και ο χρόνιος πόνος έχουν συνδεθεί με τη ΣΚΠ σε ποσοστό >80% και για τον λόγο αυτόν απαιτείται αξιολόγηση του πόνου με κατάλληλη κλίμακα και ακολούθως ορθή φαρμακευτική διαχείρισή του. Η φαρμακευτική θεραπεία του πόνου στη ΣΚΠ μπορεί να περιλαμβάνει όλο το φάσμα των τυπικών και μη τυπικά δρώντων αναλγητικών φαρμάκων, περιλαμβανομένων των οπιοειδών, των κανναβινοειδών, των στεροειδών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, των αναισθητικών, των αντισπασμωδικών, των αντιεπιληπτικών και των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.^{60,61}

Μια σειρά συνοδών συμπτωμάτων που συνδέονται με τον πόνο αποτελούν η σπαστικότητα, η κόπωση, το άγχος, η κατάθλιψη, καθώς και η σεξουαλική δυσλειτουργία, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΣΚΠ έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά επικράτησης άγχους και κατάθλιψης.⁶² Τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης δεν εμφανίζονται μόνο κατά την έξαρση της νόσου, αλλά

και στις περιόδους ύφεσης, καθώς ο ασθενής βιώνει μια χρόνια και απειλητική για τη ζωή νόσο που συνοδεύεται από μείωση της ποιότητας ζωής του.^{63,64} Επιπρόσθετοι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η έλλειψη φυσικής άσκησης και η κακή διατροφή, φάνηκαν να συσχετίζονται με τη διαχείριση του πόνου στη ΣΚΠ.⁶³ Συχνά οι ασθενείς με ΣΚΠ αναφέρουν δυσλειτουργία του εντέρου και λαμβάνουν καθαρτικά και σισαπρίδη, καθώς και προβλήματα του ουροποιητικού που αντιμετωπίζονται με αντιχολινεργικά φάρμακα, δεσμοπρεσίνη και αλλαντική τοξίνη (ΒΤΧ). Παράλληλα, συχνή είναι σε άνδρες και γυναίκες η σεξουαλική δυσλειτουργία, για την οποία λαμβάνονται συνήθως αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 και ορμονική θεραπεία, αντίστοιχα.⁶⁵ Συμπεριφορικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διατήρηση της βάρους και στη βελτίωση της αντίληψης και της ποιότητας ζωής για μεγαλύτερο διάστημα, αν και αυτό μένει να διευκρινιστεί σε μεγαλύτερο δείγμα ατόμων, με εφαρμογή μη φαρμακολογικών προσεγγίσεων, όπως η ηλεκτρική διέγερση, η φυσικοθεραπεία και η υδροθεραπεία.^{66,67}

Επικουρικά μπορεί να βοηθήσουν και διάφορα πολυβιταμινούχα σκευάσματα. Υψηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΚΠ. Μάλιστα, ο ρόλος της βιταμίνης D στην παθογένεση της ΣΚΠ αποτελεί σήμερα την πλέον εύλογη βιολογικά ερμηνεία της δυσανάλογης αύξησης της ΣΚΠ στον γυναικείο πληθυσμό. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη διαφοροποίηση και τη ρύθμιση των κυττάρων Τ, καθώς και την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των κυττάρων Β.⁶⁸ Πρόσφατα, η канаδική κοινότητα ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση εξέδωσε σύσταση για ημερήσια λήψη 600–4.000 IU βιταμίνης D.⁶⁹ Κλινική δοκιμή σε φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ω-3 και ω-6 και τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες Α και γ-τοκοφερόλη έδειξε μείωση της πιθανότητας εμφάνισης υποτροπών, καθώς και επιβράδυνση της επιδείνωσης της ΣΚΠ.⁷⁰ Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να αποδοθούν στην αντιοξειδωτική δράση των εν λόγω παραγόντων, αλλά και στην επίδρασή τους στον περιορισμό της φλεγμονής.⁷¹

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί και ο ρόλος της προ-

σήλωσης του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή. Η χρονιότητα της νόσου σε συνδυασμό με την πολυπλοκότητα της φαρμακευτικής αγωγής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά παρουσιάζονται, οδηγεί πολλές φορές σε μη ικανοποιητική προσήλωση στην αγωγή.^{72–74} Πρόσθετο ρόλο του επαγγελματία υγείας αποτελεί η εδραίωση ενός κλίματος εμπιστοσύνης και συνεργασίας με τον ασθενή, προκειμένου ο τελευταίος να αποκτήσει ενεργό ρόλο στην ορθή λήψη της αγωγής του.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΣΚΠ, ως αυτοάνοση διαταραχή του ΚΝΣ, επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα κυττάρων του ανοσοποιητικού, που οδηγούν σε απομυελίνωση και εξέλιξη της νόσου. Επίσης, παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση, η ιική λοίμωξη, η ανεπάρκεια βιταμινών και μετάλλων και η γεωγραφική τοποθεσία αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου. Από την παρούσα μελέτη προκύπτει ότι πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις εφαρμόζονται ήδη και αρκετές βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή. Τα διαθέσιμα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα φαίνεται να περιορίζουν την εμφάνιση των υποτροπών και να περιορίζουν την εξέλιξη της νόσου, περιλαμβανομένης της νευρολογικής έκπτωσης και της έλλειψης κινητικότητας, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Προς αυτή την κατεύθυνση αλλά και προς τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών μπορούν να συμβάλλουν θετικά και η ανάπτυξη νέων από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Μελέτες της παθοφυσιολογίας και της αντίδρασης του ανοσοποιητικού στη ΣΚΠ αναμένεται να συμβάλλουν στην έρευνα. Για τις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη ΣΚΠ απαιτούνται επί πλέον δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα. Τέλος, αν και οι θεραπευτικές επιλογές είναι ακόμη περιορισμένες, σημειώνεται ταχεία ανάπτυξη στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο, καθιστώντας το μέλλον περισσότερο ευοίωνο και πολλά υποσχόμενο για τη διαχείριση και τη θεραπεία της ΣΚΠ.

ABSTRACT

New pharmaceutical approaches to the treatment of multiple sclerosis

C. TRIANTIS,¹ K. CHATZIMICHAIL,² P. THEODOSIS-NOBELOS,¹ E. ASIMAKOPOULOU³¹Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, ²Third Neurology Clinic, Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, ³Department of Nursing, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus*Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(5):602–611*

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory degenerative disorder of the central nervous system (CNS). The causes of the disease remain unknown, despite extensive research, but perivenous demyelinating lesions which generate distinct inflammatory demyelinated plaques within the white matter appear to play a pivotal role in the pathogenesis of MS. The aim of this review was to explore the current pharmaceutical data and research progress in the treatment of MS. The mechanism of action, the route of administration and the potential side effects of medicines currently used in MS are presented. The newer therapeutic molecules, which are at present undergoing clinical trial, are described. Of great interest are studies currently under way to address the progress and the symptoms of MS. Symptomatic treatment may make an effective contribution to improvement of the quality of life of patients with MS.

Key words: Multiple sclerosis, Pharmacological approach

Βιβλιογραφία

- NOSEWORTHY JH, LUCCHINETTI C, RODRIGUEZ M, WEINSHENKER BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000, 343:938–952
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world 2008. WHO, Geneva, 2008:14–15
- ΠΑΡΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ P, ΓΟΥΡΖΟΥΛΙΔΟΥ E, ΜΕΣΣΙΝΙΣ L, ΓΕΩΡΓΙΟΥ V, ΛΕΟΤΣΙΝΙΔΙΣ M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Western Greece: A 23-year survey. *Neuroepidemiology* 2008, 30:167–173
- OLSSONT, BARCELLOS LF, ALFREDSSON L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017, 13:25–36
- DYMENT DA, EBERS GC, SADOVNICK AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004, 3:104–110
- ΚΟΥΤΣΗΣ Γ, ΠΑΝΑΣ Μ. Νεότερα δεδομένα για τη γενετική της σκλήρυνσης κατά πλάκας. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2008, 25:135–150
- SELLNER J, KRAUS J, AWAD A, MILO R, HEMMER B, STÜVE O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis – a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev* 2011, 10:495–502
- GOLDENBERG MM. Multiple sclerosis review. *PT* 2012, 37:175–184
- MORENO-TORRES I, SABÍN-MUÑOZ J, GARCÍA-MERINO A. Multiple sclerosis: Epidemiology, genetics, symptoms, and unmet needs. In: Martínez A (ed) *Emerging drugs and targets for multiple sclerosis*. Royal Society of Chemistry, Drug Discovery Series, Vol 70, 2019:3–32
- MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, GOODKIN D, HARTUNG HP, LUBLIN FD ET AL. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50:121–127
- POLMAN CH, REINGOLD SC, BANWELL B, CLANET M, COHEN JA, FILIP-PIM ET AL. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011, 69:292–302
- THOMPSON AJ, BANWELL BL, BARKHOF F, CARROLL WM, COETZEE T, COMI G ET AL. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018, 17:162–173
- DENDROU CA, FUGGER L, FRIESE MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015, 15:545–558
- BAECHER-ALLAN C, KASKOW BJ, WEINER HL. Multiple sclerosis: Mechanisms and immunotherapy. *Neuron* 2018, 97:742–768
- ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ. Η θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2003, 20:477–483
- MONTALBAN X, GOLD R, THOMPSON AJ, OTERO-ROMERO S, AMATO MP, CHANDRARATNA D ET AL.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018, 24:96–120
- REICH DS, LUCCHINETTI CF, CALABRESI PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018, 378:169–180
- HARTUNG HP. Interferon β-1a for multiple sclerosis: Old drug, new clothes. *Lancet Neurol* 2014, 13:638–639
- KIESEIER BC, ARNOLD DL, BALCER LJ, BOYKO AA, PELLETIER J, LIU S ET AL. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015, 21:1025–1035
- NEUHAUS O, FARINA C, WEKERLE H, HOHLFELD R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001, 56:702–708
- COMI G, MARTINELLI V, RODEGHER M, MOIOLA L, BAJENARU O, CARRA A ET AL. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009, 374:1503–1511
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA/752274/2015: Περίληψη

- EPAR για το κοινό – Aubagio. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/aubagio-epar-summary-public_el.pdf
23. O'CONNOR P, WOLINSKY JS, CONFAVREUX C, COMI G, KAPPOS L, OLSSON TP ET AL. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1293–1303
 24. FOX RJ, MILLER DH, PHILLIPS JT, HUTCHINSON M, HAVRDOVA E, KITA M ET AL. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012, 367:1087–1097
 25. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA/119613/2014: Περίληψη EPAR για το κοινό – Tecfidera. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecfidera-epar-summary-public_el.pdf
 26. KAPPOS L, RADUE EW, O'CONNOR P, POLMAN C, HOHLFELD R, CALABRESI P ET AL. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010, 362:387–401
 27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA/685570/2018: Gilenya. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gilenya-epar-medicine-overview_el.pdf
 28. COHEN JA, BARKHOF F, COMI G, HARTUNG HP, KHATRI BO, MONTALBAN X ET AL. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010, 362:402–415
 29. POLMAN CH, O'CONNOR PW, HAVRDOVA E, HUTCHINSON M, KAPPOS L, MILLER DH ET AL. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006, 354:899–910
 30. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA/202281/2017: Tysabri. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-summary-public_el.pdf
 31. MILLER DH, KHAN OA, SHEREMATA WA, BLUMHARDT LD, RICE GPA, LIBONATI MA ET AL. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003, 348:15–23
 32. MONTALBAN X, HAUSER SL, KAPPOS L, ARNOLD DL, BAR-OR A, COMI G ET AL. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017, 376:209–220
 33. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMEA/H/C/004043: Ocrevus. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>
 34. KAPPOS L, LI D, CALABRESI PA, O'CONNOR P, BAR-OR A, BARKHOF F ET AL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011, 378:1779–1787
 35. COHEN JA, COLES AJ, ARNOLD DL, CONFAVREUX C, FOX EJ, HARTUNG HP ET AL. Alemtuzumab versus interferon beta-1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012, 380:1819–1828
 36. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMEA/H/A-20/1483/C/3718/0028: Assessment report on provisional measures – Lemtrada. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-assessment-report-provisional-measures_en.pdf
 37. KAPPOS L, BAR-OR A, CREE BAC, FOX RJ, GIOVANNONI G, GOLD R ET AL. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018, 391:1263–1273
 38. PALTE MJ, WEHR A, TAWA M, PERKIN K, LEIGH-PEMBERTON R, HANNA J ET AL. Improving the gastrointestinal tolerability of fumaric acid esters: Early findings on gastrointestinal events with diroximel fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3, open-label EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther* 2019, 36:3154–3165
 39. GIOVANNONI G, COMI G, COOK S, RAMMOHAN K, RIECKMANN P, SOELBERG SØRENSEN P ET AL. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010, 362:416–426
 40. HARTUNG HP, GONSETTE R, KÖNIG N, KWIECINSKI H, GUSEO A, MORRISSEY SP ET AL. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002, 360:2018–2025
 41. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA/134289/2018: EMA recommends immediate suspension and recall of multiple sclerosis medicine Zinbryta. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-immediate-suspension-recall-multiple-sclerosis-medicine-zinbryta>
 42. THE LANCET. End of the road for daclizumab in multiple sclerosis. *Lancet* 2018, 391:1000
 43. COHEN JA, COMI G, SELMAJ KW, BAR-OR A, ARNOLD DL, STEINMAN L ET AL. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019, 18:1021–1033
 44. SWALLOW E, PATTERSON-LOMBA O, YIN L, MEHTA R, PELLETIER C, KAO D ET AL. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res* 2020, 9:275–285
 45. KAPPOS L, ARNOLD DL, BAR-OR A, CAMM AJ, DERFUSST, SPRENGER T ET AL. Two-year results from a phase 2 extension study of oral amiselimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018, 24:1605–1616
 46. CADAVID D, MELLION M, HUPPERTS R, EDWARDS KR, CALABRESI PA, DRULOVIĆ J ET AL. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019, 18:845–856
 47. KELSEY R. Phase II trial of evobrutinib in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019, 15:434
 48. FOX RJ, COFFEY CS, CONWIT R, CUDKOWICZ ME, GLEASON T, GOODMAN A ET AL. Phase 2 trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018, 379:846–855
 49. AGIUS MA, KLODOWSKA-DUDA G, MACIEJOWSKI M, POTEMKOWSKI A, LI J, PATRA K ET AL. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. *Mult Scler* 2019, 25:235–245
 50. COHEN JA, HUNTER SF, BROWN TR, GUDESBLATT M, THROWER BW, LLORENS L ET AL. Safety and efficacy of ADS-5102 (amantadine) extended release capsules to improve walking in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Mult Scler* 2019, 25:601–609
 51. GOLD J, MARTA M, MEIER UC, CHRISTENSEN T, MILLER D, ALTMANN

- D ET AL. A phase II baseline versus treatment study to determine the efficacy of raltegravir (Isentress) in preventing progression of relapsing remitting multiple sclerosis as determined by gadolinium-enhanced MRI: The INSPIRE study. *Mult Scler Relat Disord* 2018, 24:123–128
52. KARMON Y, ΜΕΗΤΑ ΒΚ, WEINSTOCK-GUTMAN B. Other therapeutics in the pipeline and future directions. In: Rudick RA, Bermel RA (eds) *Addressing unmet medical needs in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Future Medicine Ltd, London, 2011:58–74
53. KATSARA M, MATSOUKAS J, DERAOS G, APOSTOLOPOULOS V. Towards immunotherapeutic drugs and vaccines against multiple sclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shangha)* 2008, 40:636–642
54. CORREALE J, FIOLE M. BHT-3009, a myelin basic protein-encoding plasmid for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Mol Ther* 2009, 11:463–470
55. PAPADOPOULOU A, VON FELTEN S, TRAUD S, RAHMAN A, QUAN J, KING R ET AL. Evolution of MS lesions to black holes under DNA vaccine treatment. *J Neurol* 2012, 259:1375–1382
56. SCHWARZ S, KNORR C, GEIGER H, FLACHENECKER P. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008, 14:1113–1119
57. SOLARO C, UCCELLI MM. Management of pain in multiple sclerosis: A pharmacological approach. *Nat Rev Neurol* 2011, 7:519–527
58. GOODMAN AD, BROWN TR, KRUPP LB, SCHAPIRO RT, SCHWID SR, COHEN R ET AL. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009, 373:732–738
59. BRICHETTO G, UCCELLI MM, MANCARDI GL, SOLARO C. Symptomatic medication use in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003, 9:458–460
60. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΘΕΟΔΟΣΗΣ-ΝΟΜΠΕΛΟΣ Π, ΤΡΙΑΝΤΗΣ Χ. Προσδιορισμός και διαχείριση του πόνου στη μονάδα εντατικής θεραπείας: Φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές αναλγητικές προσεγγίσεις. *Νοσηλευτική* 2018, 57:349–361
61. JAWAHAR R, OH U, YANG S, LAPANE KL. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs* 2013, 73:1711–1722
62. BOESCHOTEN RE, BRAAMSE AMJ, BEEKMAN ATF, CUIJPERS P, VAN OPPEN P, DEKKER J ET AL. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017, 372:331–341
63. MARCK CH, DE LIVERA AM, WEILAND TJ, JELINEK PL, NEATE SL, BROWN CR ET AL. Pain in people with multiple sclerosis: Associations with modifiable lifestyle factors, fatigue, depression, anxiety, and mental health quality of life. *Front Neurol* 2017, 8:461
64. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΜΑΔΙΑΝΟΣ Μ. Επιπολασμός μείζονος κατάθλιψης και διαταραχής μετατραυματικού stress σε ασθενείς ΜΕΘ. *Νοσηλευτική* 2012, 51:278–287
65. DasGUPTA R, FOWLER CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: Management strategies. *Drugs* 2003, 63:153–166
66. MOTL RW, SANDROFF BM, WINGO BC, McCROSKEY J, PILUTTI LA, CUTTER GR ET AL. Phase-III, randomized controlled trial of the behavioral intervention for increasing physical activity in multiple sclerosis: Project BIPAMS. *Contemp Clin Trials* 2018, 71:154–161
67. AMATYA B, YOUNG J, KHAN F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 12:CD012622
68. MUNGER KL, LEVIN LI, HOLLIS BW, HOWARD NS, ASCHERIO A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006, 296:2832–2838
69. ATKINSON SA, FLEET JC. Canadian recommendations for vitamin D intake for persons affected by multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020, 199:105606
70. PANTZARIS MC, LOUKAIDES GN, NTZANI EE, PATRIKIOS IS. A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept clinical trial. *BMJ Open* 2013, 3:e002170
71. TSOLAKI E, NOBELOS P, GERONIKAKI A, REKKA EA. Selected heterocyclic compounds as antioxidants. Synthesis and biological evaluation. *Curr Top Med Chem* 2014, 14:2462–2477
72. BRUCE JM, LYNCH SG. Multiple sclerosis: MS treatment adherence – how to keep patients on medication? *Nat Rev Neurol* 2011, 7:421–422
73. ΘΕΟΔΟΣΗΣ-ΝΟΜΠΕΛΟΣ Π, ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΡΙΚΚΟΥ-ΚΑΛΟΥΡΚΩΤΗ Μ, ΤΡΙΑΝΤΗΣ Χ. Η προσήλωση στη θεραπευτική αγωγή. Μέθοδοι εκτίμησης και στρατηγικές βελτίωσης. *Νοσηλευτική* 2019, 58:317–327
74. KLAUER T, ZETTL UK. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008, 255(Suppl 6):87–92

Corresponding author:

C. Triantis, 7 Y. Frederickou street, 1036 Nicosia, Cyprus
e-mail: hsc.tc@frederick.ac.cy