Σύγχρονη θεραπευτική αγωγή για την πολλαπλή σκλήρυνση

Δρ. Μιχάλης Πρωτοπαπάς
Νευρολόγος/Πρόεδρος νευρολογικής εταιρείας Κύπρου
Αρεταίειο Νοσοκομείο
Λευκωσία

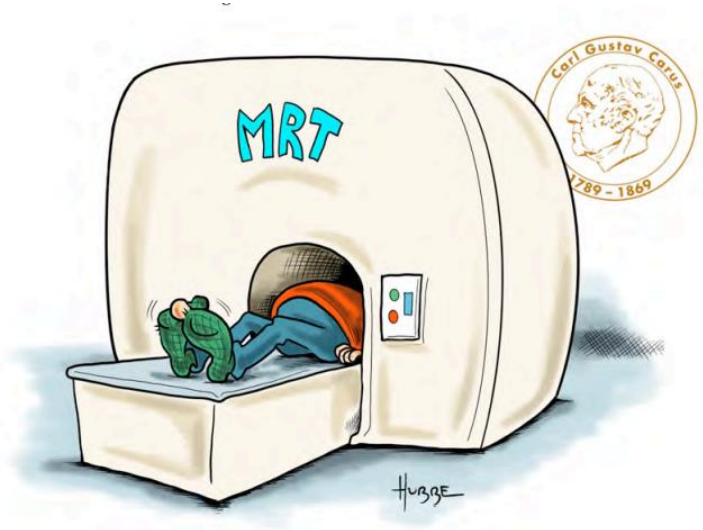
Από τη διάγνωση στη θεραπεία

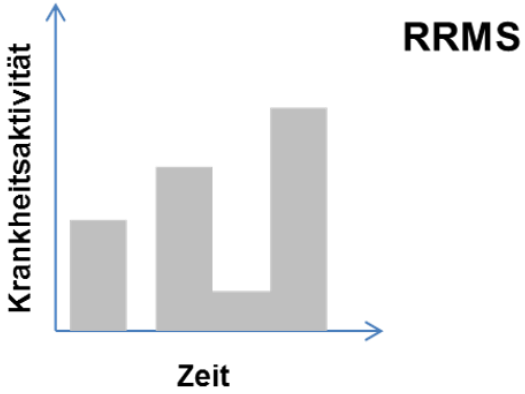
RRMS

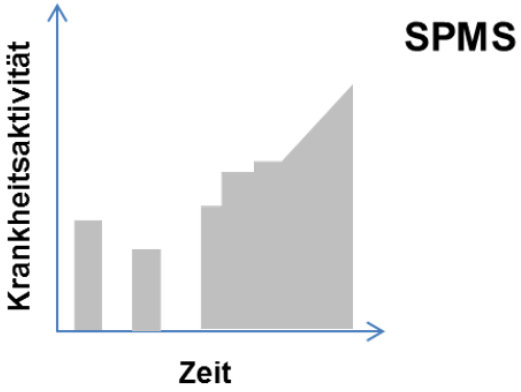
PPMS

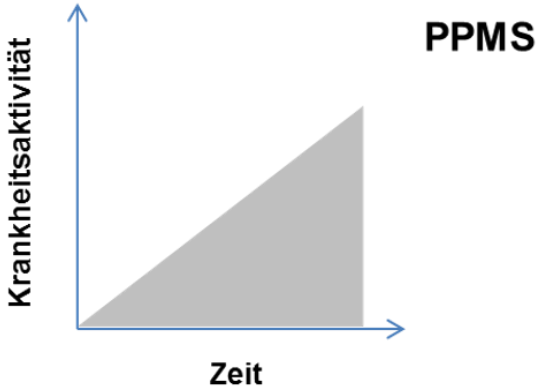
SPMS

CIS







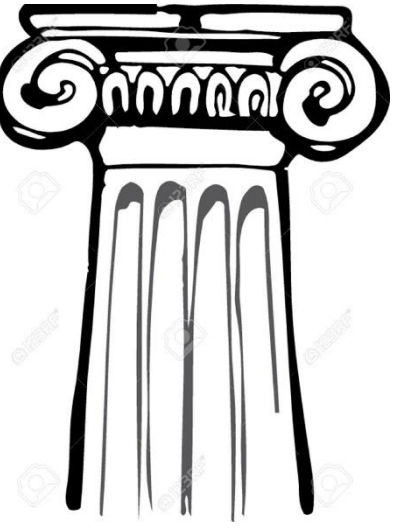


Πολλαπλή Σκλήρυνση- Θεραπευτικό ιδεώδες

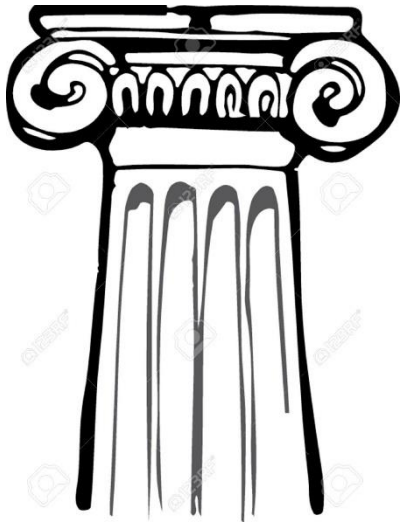
- Αξιόπιστη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα
- Μέγιστη μείωση της δραστηριότητας της νόσου
- Μέγιστη ασφάλεια
- Μέγιστη ανοχή
- Ευκολία χρήσης
- Ελάχιστη επίδραση στη καθημερινή ζωή
- Καμία ανησυχία για γονιμότητα κύηση
- Διατήρηση της ποιότητας της ζωής
- Διατήρηση της ανεξαρτησίας
- Διατήρηση της ικανότητας για δουλειά

Οι πυλώνες της θεραπείας για την πολλαπλή σκλήρυνση

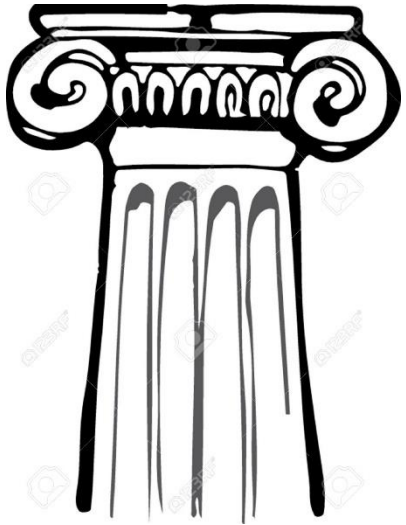
Θεραπεία ώσης:
- Κορτιζόνη
- Πλασμαφαίρεση



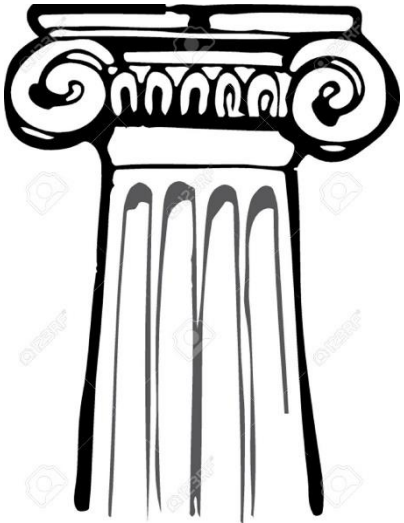
Ανοσοτροποποιητική θεραπεία



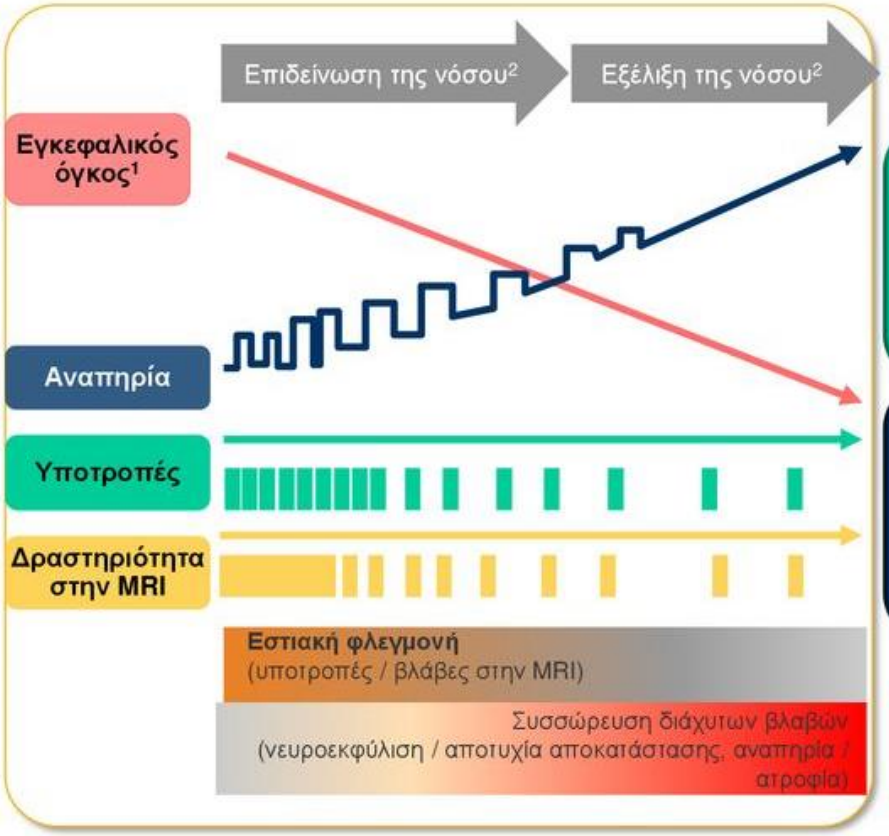
Συμπτωματική θεραπεία



Θεραπεία αποκατάστασης



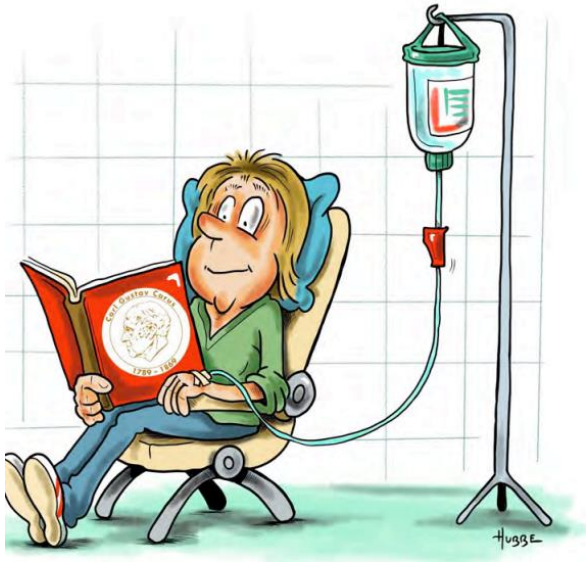
Μηδενική δραστηριότητα της νόσου: από την NEDA-3 στη NEDA-4



Ορισμός του NEDA-3 και NEDA-4:

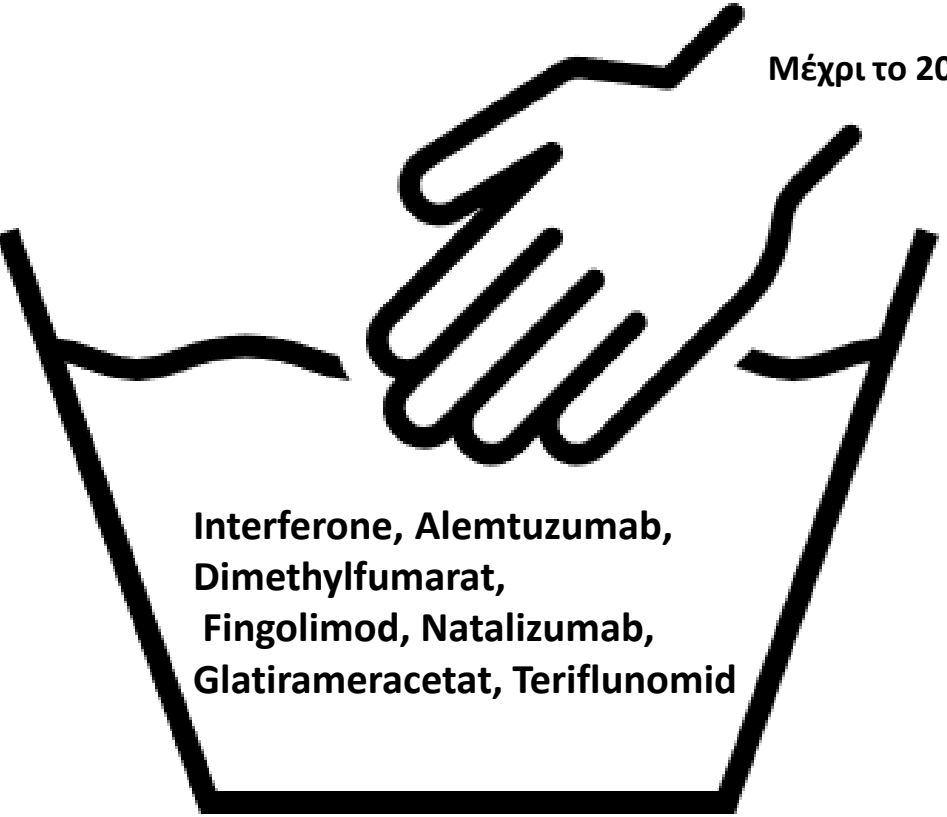
- Απουσία επιβεβαιωμένων υποτροπών[3,4] (ενεργή φλεγμονώδης νόσος)
- Απουσία δραστηριότητας στην MRI (νέες / διευρυμένες βλάβες T2)[3,4]
- Απουσία επιβεβαιωμένης εξέλιξης κατά EDSS[3,4]
- Απουσία ετήσιας μείωσης εγκεφαλικού όγκου >0.4%[5,6]

Προσαρμογή από Drug design, development and therapy 4, Barten LJ et al New approaches in the management of multiple sclerosis, pages 343-66, copyright (2010) with permission from Dove Medical Press1. Bevan CJ and Cree BA. *JAMA Neurol* 2014; 2. Lublin FD *et al. Neurology* 2014; 3. Havrdova E *et al. Lancet Neurol* 2009; 4. Giovannoni G *et al. Lancet Neurol* 2011; 5. Radü EW *et al. Swiss Med Wkly* 2013; 6. De Stefano N *et al. CNS Drugs* 2014



Η εξέλιξη της θεραπείας κατά της ΠΣ

Η εξέλιξη της θεραπείας κατά της ΠΣ



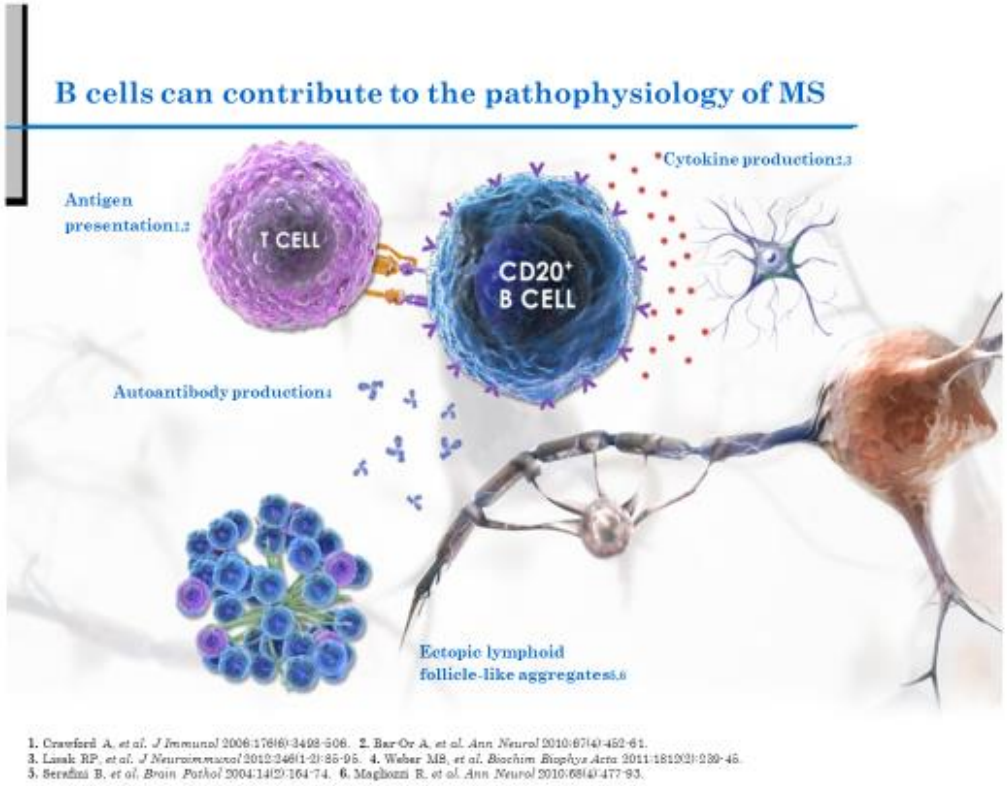
Τρόπος χορήγησης

Δια του στόματος	Ε/Φ	Ε/Μ,Υ/Δ
• Dimethylfumarat • Fingolimod • Ozanimod • Siponimod • Diroximelfumarat • Cladribin • Teriflunomid	• Alemtuzumab • Natalizumab • Ocrelizumab	• Copaxone • Intereferon-beta • Natalizumab s.c. • Ofatumumab

Ένδειξη	CIS	RRMS	SPMS	PPMS
Υψηλής Δραστηριότητας		• Alemtuzumab • Cladribin • Ocrelizumab • Ofatumumab • Natalizumab • S1P-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod)	Με ώση: • Cladribin • Interferon-ß 1b sc • Ocrelizumab • Ofatumumab • Ponesimod • Siponimod Χωρίς ώση αλλά με δραστηριότητα στη M/T: • Siponimod	• Ocrelizumab
Χαμηλής/Μέσης Δραστηριότητας	• Interferon-β 1a im • Interferon-β 1a sc • Interferon-β 1b sc	• Dimethylfumarat /Diroximelfumarat • Glatirameracetat • Interferone • Teriflunomid		

Ocrelizumab/ Ofatumumab

- **Οκρελιζουμάμπη**: ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εκλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο
- **Αντενδείξεις**: κακοήθη νεοπλάσματα, ανοσοκαταστολή, υφιστάμενη ενεργή λοίμωξη
- **Δοσολογία**: 600mg , 1η δόση:2x 300mg σε απόσταση 14 ημερών και μετά κάθε 6 μήνες
- **Εγκυμοσύνη**: δεν ενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή θηλασμού.
- **Εμβολιασμός**: κατά του Πνευμόκοκκου και COVID-19: 6 εβδομάδες πριν την χορήγηση.

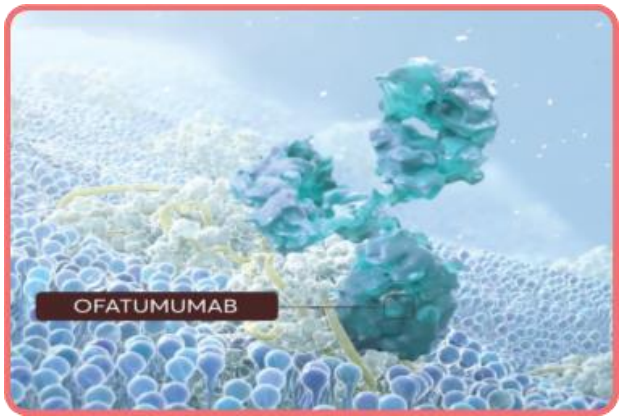


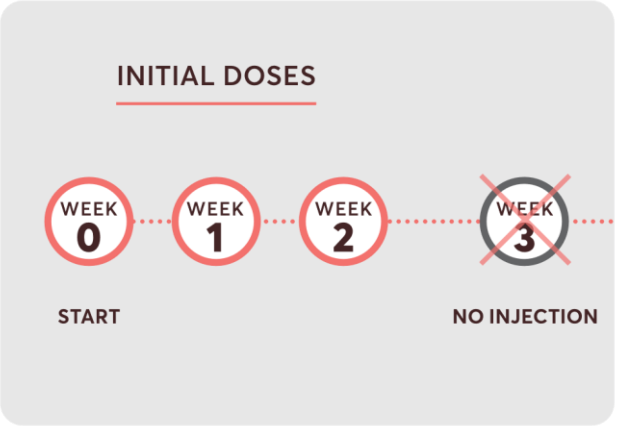
1. Crawford A. et al. J Immunol 2006;176(6):3498-506. 2. Bar-Or A. et al. Ann Neurol 2010;67(4):452-61.
3. Lisak RP. et al. J Neuroimmunol 2012;246(1-2):85-95. 4. Weber MS. et al. Biochim Biophys Acta 2011;1812(2):239-45.
5. Serafini B. et al. Brain Pathol 2004;14(2):164-74. 6. Magliozzi R. et al. Ann Neurol 2010;68(4):477-93.

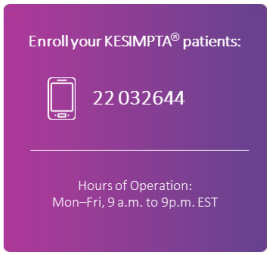
Ocrelizumab/ **Ofatumumab**

- **Οφατουμουμάμπη**: είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1) που συνδέεται ειδικά με διακριτό επίτοπο που συμπεριλαμβάνει τους μικρούς και τους μεγάλους εξωκυττάριους βρόχους του μορίου CD20
- **Αντενδείξεις**: κακοήθη νεοπλάσματα, ανοσοκαταστολή, υφιστάμενη ενεργή λοίμωξη
- **Δοσολογία:** 20mg/ 0,4 ml κάθε 4 εβδομάδες μετά τον πρώτο μήνα.
- **Εγκυμοσύνη**: δεν ενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή θηλασμού. . Πιθανή εγκυμοσύνη μετά από περίπου 12 μήνες διακοπή της θεραπείας.

- **Εμβολιασμός:** 4 εβδομάδες πριν την χορήγηση.





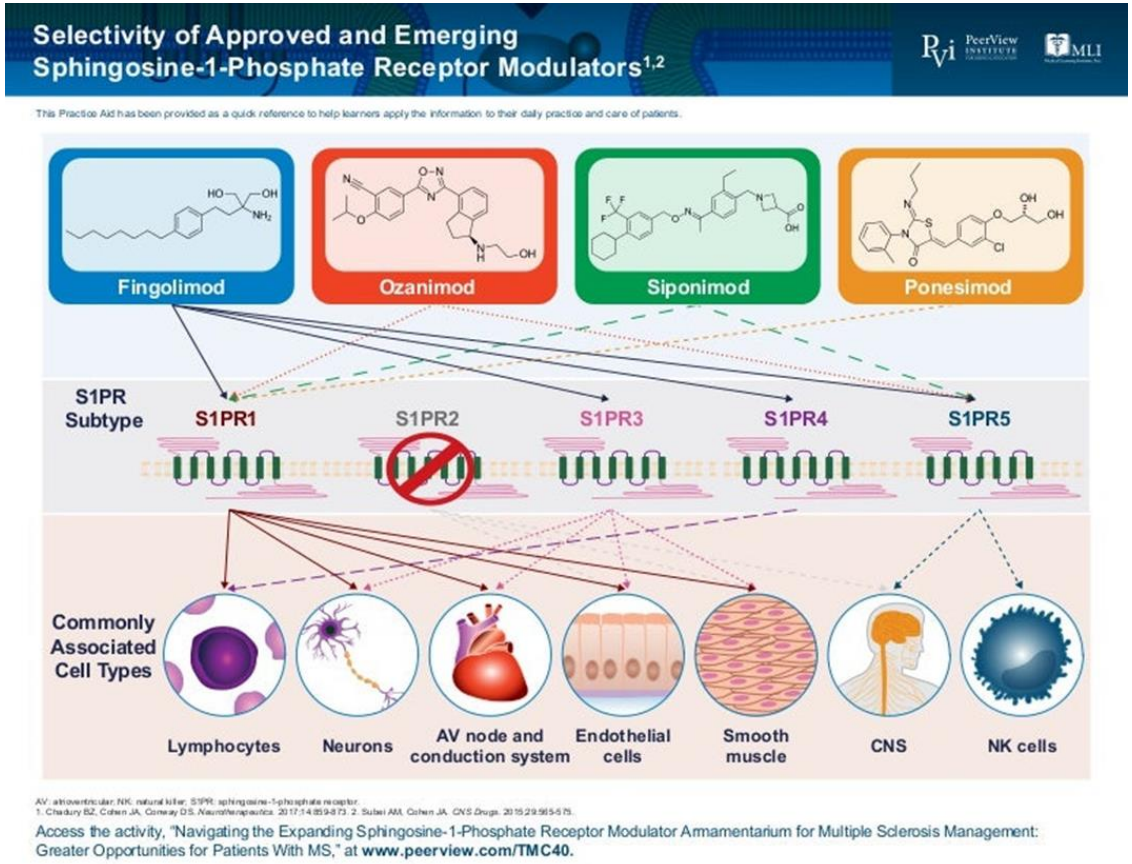


Adapted from the KESIMPTA® Product Monograph.

S1P-Modulators (Fingolimod/**Siponimod**/ Ozanimod/Ponesimod)

η πρώτη θεραπεία κατά τις SPMS

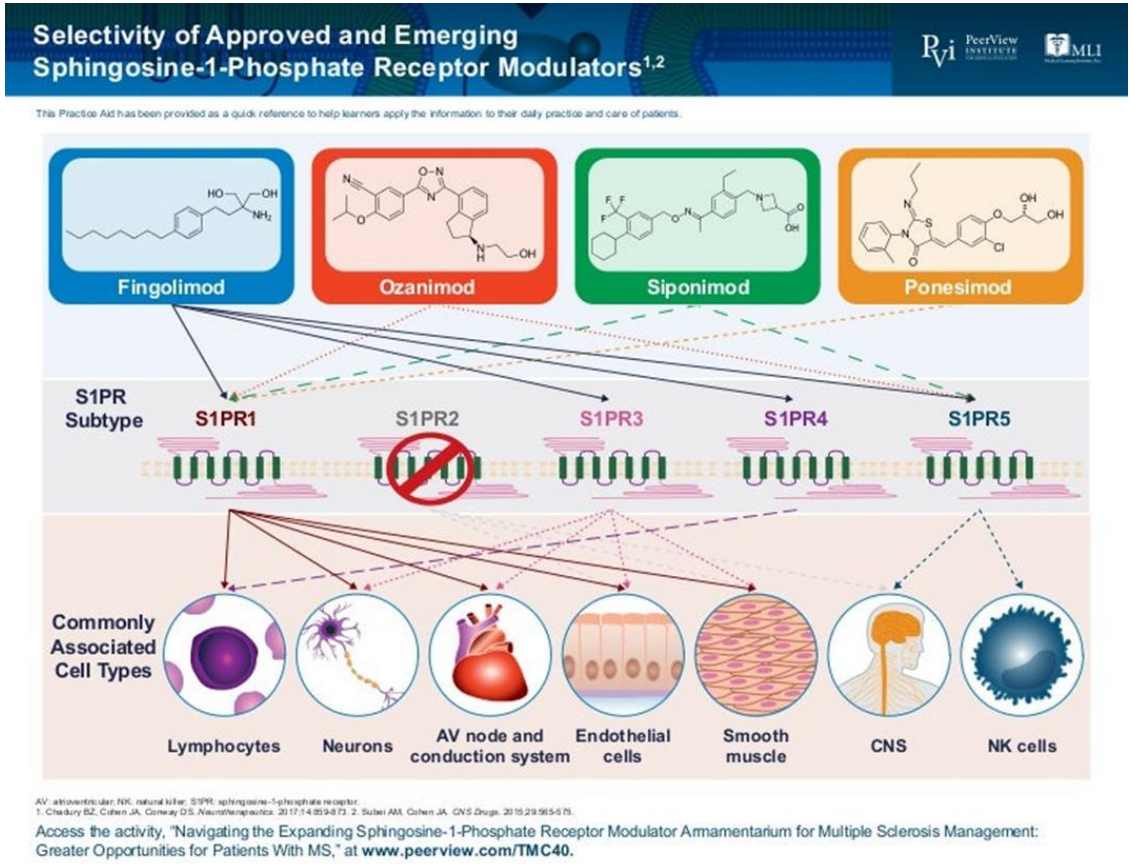
- **Σιπονιμόδη**: είναι τροποποιητής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής στους S1P1 υποδοχείς στα λεμφοκύτταρα, η σιπονιμόδη προλαμβάνει την έξοδο από τους λεμφαδένες. Αυτό μειώνει την επανακυκλοφορία των Τ κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) περιορίζοντας την κεντρική φλεγμονή.
- **Αντενδείξεις**: σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ιστορικό πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας ,καρδιακές παθήσεις
- **Δοσολογία**: Μετά από έλεγχο για CYP2C9-Genotype =>1 ή 2 mg καθημερινώς
- **Εγκυμοσύνη**: δεν ενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή θηλασμού. . Πιθανή εγκυμοσύνη μετά από 10 μέρες διακοπή της θεραπείας.
- **Εμβολιασμός**: κατά του έρπη ζωστήρα



S1P-Modulators (Fingolimod/Siponimod/ **Ozanimod**/Ponesimod)

- **Οζανιμόδη**: είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P), ο οποίος δεσμεύεται επιλεκτικά με τους υποτύπους 1 και 5 των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης.

- **Αντενδείξεις**: σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ιστορικό πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας ,καρδιακές παθήσεις
- **Δοσολογία**: Μέρα 1-4:0,23mg Μέρα 5-7:0,46mg , από Μέρα 8 :0,92mg /d
- **Εγκυμοσύνη**: δεν ενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή θηλασμού. Πιθανή εγκυμοσύνη μετά από 3 μήνες διακοπή της θεραπείας.



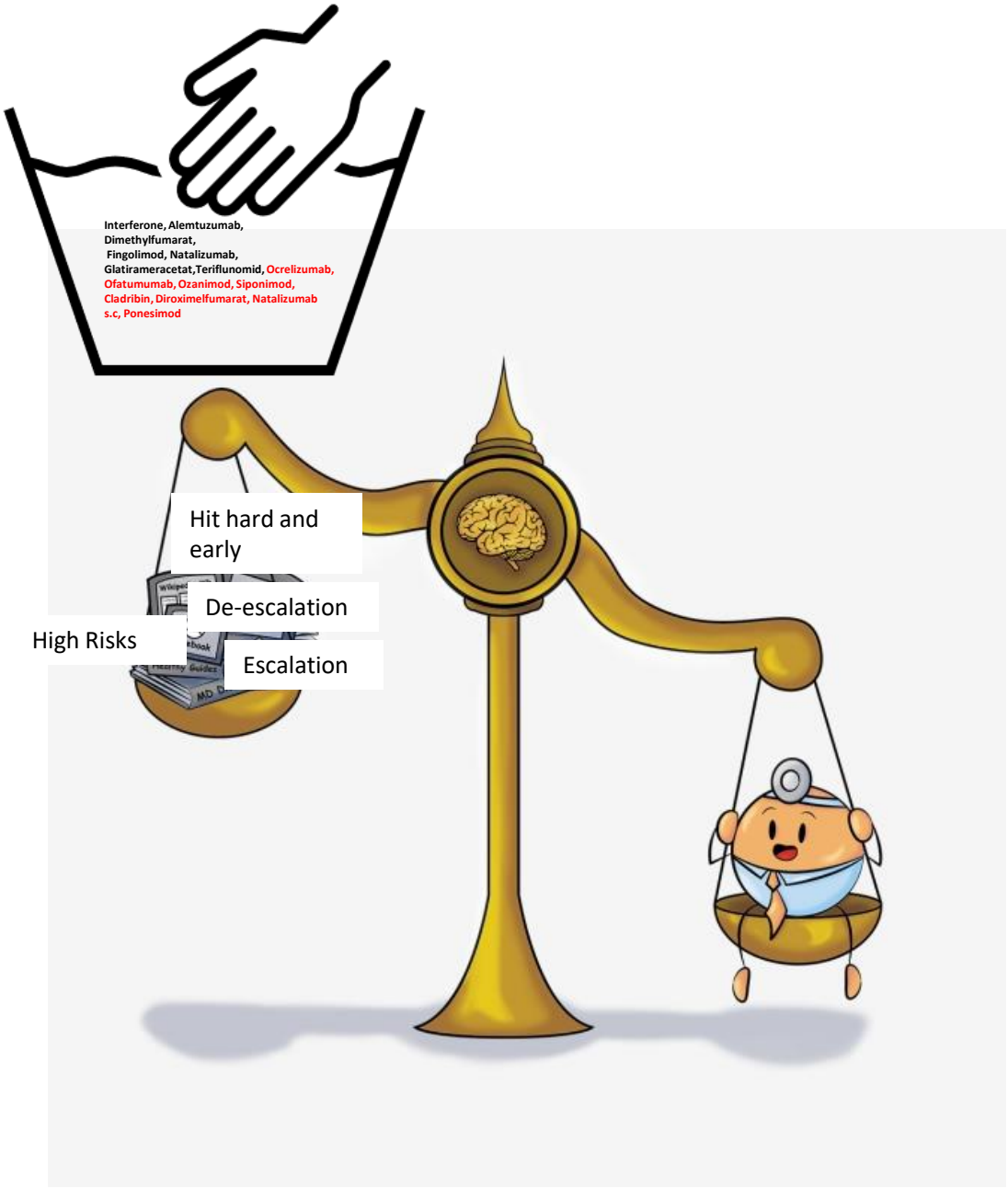
Cladribine

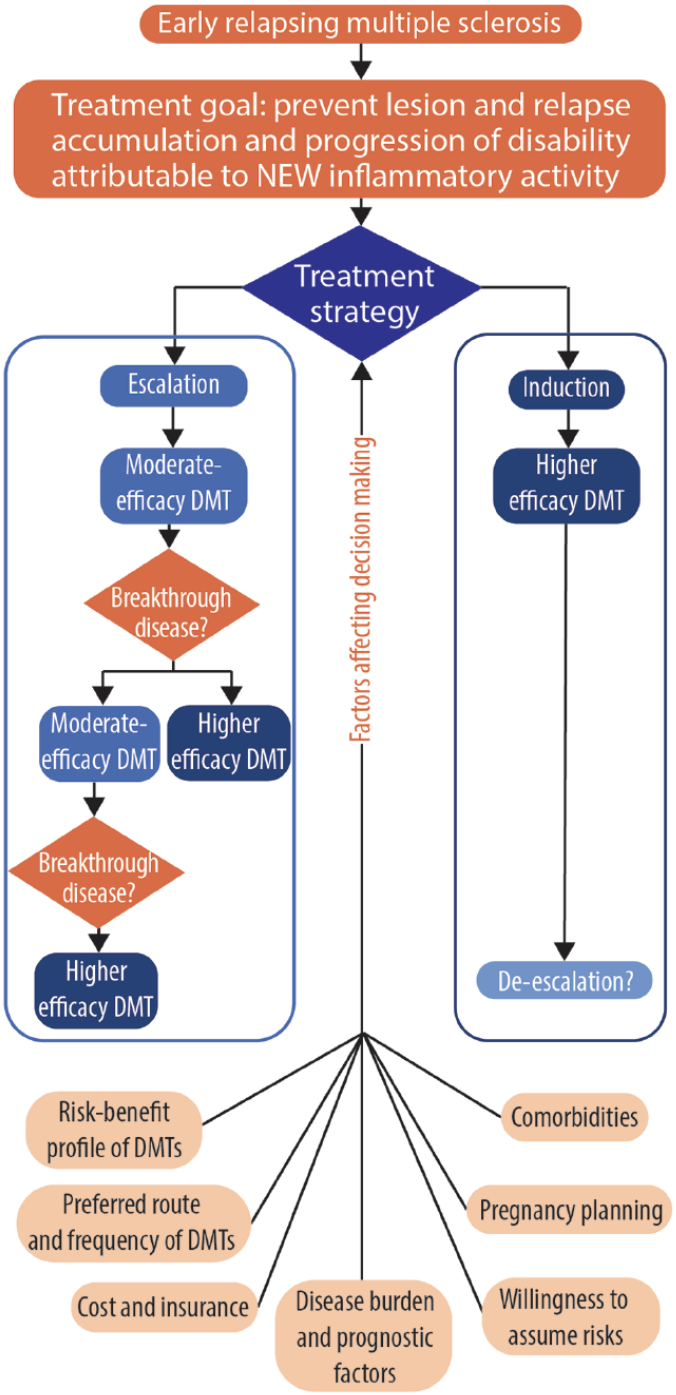
- **Κλαδριβίνη**: είναιένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της δεοξυαδενοσίνης. Στα ηρεμούντα κύτταρα, η κλαδριβίνη προκαλεί διακοπές μονών ελίκων του DNA, ταχεία κατανάλωση του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης, εξάντληση της ATP και κυτταρικό θάνατο.
- **Αντενδείξεις**: μέτρια έωσ σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, μυελοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα,
- **Δοσολογία**: 1,75 mg/kg σώματος το πρώτο χρόνο και το δεύτερο χρόνο. Στο πρώτο χρόνο η θεραπεία αποτελείται από 2 κύκλους με απόσταση 4 εβδομάδων. Και στη συν΄΄εχει την 52η και 56η εβδομάδα.
- **Εγκυμοσύνη**: δεν ενδείκνυται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή θηλασμού. Πιθανή εγκυμοσύνη μετά από τουλάχιστον 6 μήνες διακοπή της θεραπείας.
- **Εμβολιασμός:** 4-6 εβδομάδες πριν την χορήγηση.

MAVENCLAD®
(cladribine) tablets 10 mg

Natalizumab s.c.

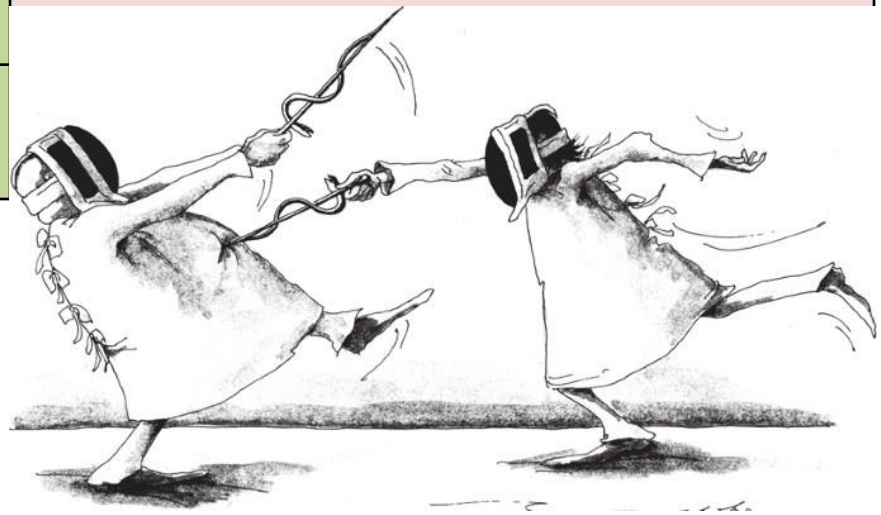
- Από το Μάρτη του 2021 και σε ενέσιμη μορφή
- 300 mg κάθε 4 εβδομάδες
- Πρώτες ενδείξεις δείχνουν για ίδια δράση και μετά από κάθε 6 εβδομάδες (μετά από τους πρώτους 6 μήνες) => μειώνοντας έτσι το ρίσκο για PML


Interferone, Alemtuzumab,
Dimethylfumarat,
Fingolimod, Natalizumab,
Glatirameracetat,Teriflunomid, Ocrelizumab,
Ofatumumab, Ozanimod, Siponimod,
Cladribin, Diroximelfumarat, Natalizumab
s.c, Ponesimod
Hit hard and early
De-escalation
High Risks
Escalation


Early relapsing multiple sclerosis
Treatment goal: prevent lesion and relapse accumulation and progression of disability attributable to NEW inflammatory activity
Treatment strategy
Escalation
Moderate-efficacy DMT
Breakthrough disease?
Moderate-efficacy DMT
Higher efficacy DMT
Breakthrough disease?
Higher efficacy DMT
Factors affecting decision making
Induction
Higher efficacy DMT
De-escalation?
Risk-benefit profile of DMTs
Preferred route and frequency of DMTs
Cost and insurance
Disease burden and prognostic factors
Willingness to assume risks
Pregnancy planning
Comorbidities

“Hit hard and early” Strategy

+	-
Περιορισμός πιθανότητας νέων ώσεων και επιδείνωση της νόσου	Ρίσκο για περισσότερες σοβαρές παρενέργειες
Έγκαιρη αλλαγή θεραπείας με αποτέλεσμα τον περιορισμό εγκατάστασης μη αναστρέψιμης αναπηρία	Θεραπεία με φάρμακα όπως Ιντερφερόνες δείχνουν επίσης καλά αποτελέσματα στον έλεγχο της νόσου
Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στο βαθμό αναπηρίας και ατροφίας του εγκεφάλου	Ετερογενής ασθένεια με ήπιες μορφές
Μείωση της πιθανότητας μετατροπής σε δευτερογενή υποτροποιάζουσα μορφή	

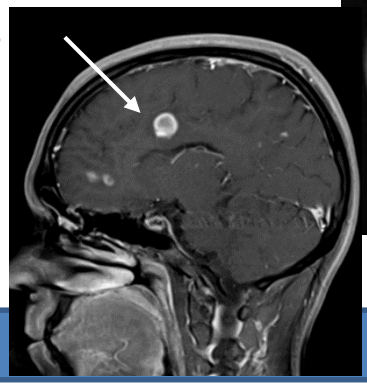


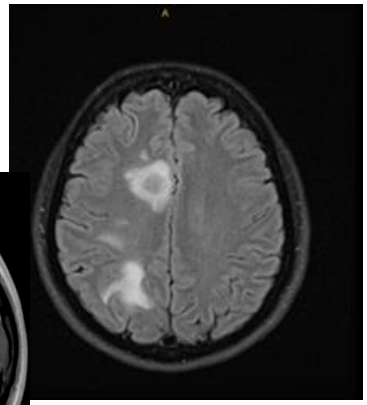
Case report

MRI Activity

- active myelitis at thoracic level 5/6
- non-contrast-enhancing cerebral lesion in the right parietal lobe

- periventricular, juxtacortical, spinal: 23 Gd+ lesions from total 27 lesions
- right parietal lobe: one lesion(Ø2.5 cm)





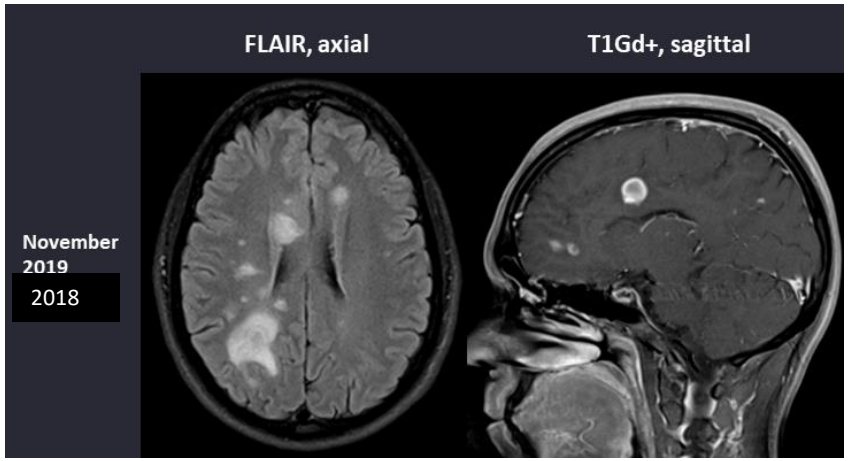
Apr 2016 **Nov 2018** **Jan 2019**

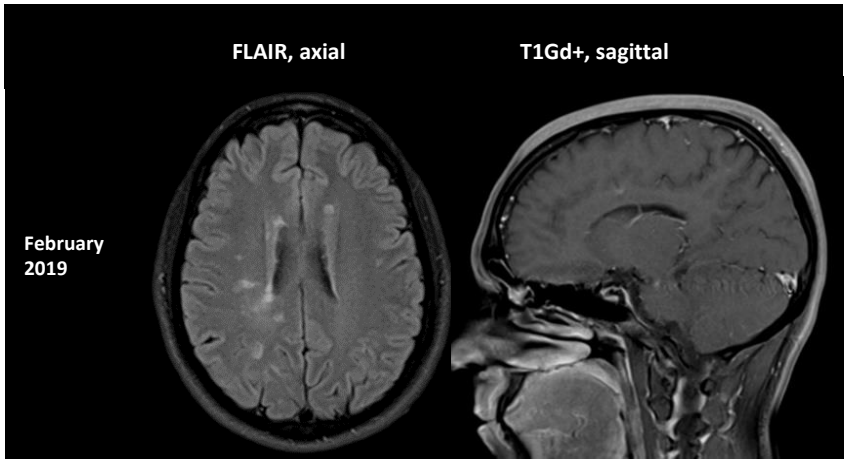
- hypoesthesia of the lower body (EDSS- score of 1.5)
- CSF- Analysis: 0 WBC)/mm^2),protein levels (29.9 mg/dl) oligoclonal bands (OCB) were negative

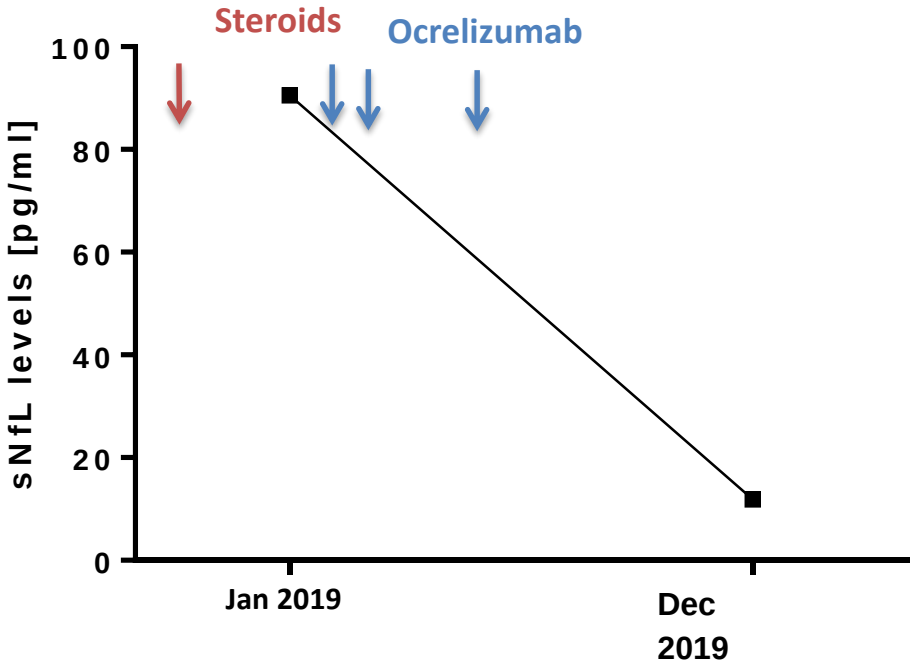
Ocrelizumab Initiation

Clinical Activity

Case report





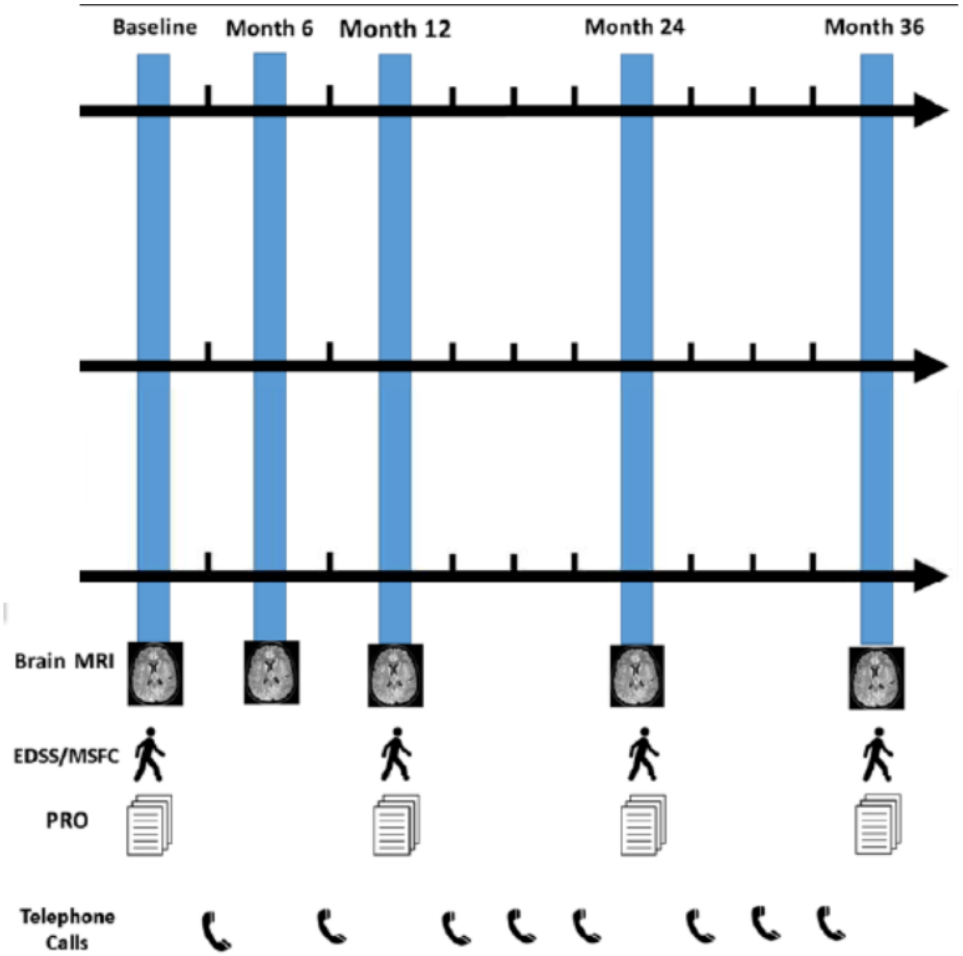


Summary of case:

1. Untreated patient without clinical signs of disease activity presents with surprisingly high MRI activity and extreme sNfL value.
2. Introduction of high-efficacy treatment led to remission of radiological findings and decrease of sNfL.

DELIVER-MS: *Determining the Effectiveness of Early Intensive Versus Escalation Approaches for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*

- Ασθενείς με RRMS
- Χωρίς προηγούμενη θεραπεία
- Πρώτα συμπτώματα της νόσου τα τελευταία 5 χρόνια
- Early intensive(400 ασθενείς) vs. escalation approaches (400 ασθενείς)



TREAT-MS: *TRaditional versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis*

- 900 ασθενείς με RRMS σε ηλικία 18- 60 ετών.
- Να είναι πιθανή μια θεραπεία με υψηλή δράση για ένα χρόνο.
- Στους τελευταίους 6 μήνες να μην έχουν πάρει: Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab, Mitoxantrone , Cladribine.
- Δύο ομάδες: high risk vs. Low risk.
- Higher- efficacy therapy vs. Traditional first line therapy.

Ευχαριστώ πολύ για την υπομονή σας