

CLINICAL NEUROSCIENCE

9. ÉVFOLYAM



1. SZÁM • 2024. február 26.

PROCEEDINGS

A Magyar Neuroimmunológiai Társaság
szakmai ajánlása

A sclerosis multiplex
diagnosztikájáról és kezeléséről



Ideggyógyászati Szemle Proceedings/
Clinical Neuroscience Proceedings szakfolyóirat
ISSN 2498-6240

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

A LifeTime Media Kiadó az Ideggyógyászati Szemle
Proceedingsben közölt hirdetések tartalmáért nem
vállal felelősséget.

© Ideggyógyászati Szemle Proceedings/
Clinical Neuroscience Proceedings
Minden jog fenntartva.



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

A kiadó munkatársai:
Szerkesztő: Tóth Tamás • Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Sándor Zsolt • Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán

Nyomdai munkák: Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt. (1900 Budapest).
Kézbesítéssel kapcsolatos információk: (36-1) 767-8262.

www.eLitMed.hu

A MAGYAR
NEUROIMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG
SZAKMAI AJÁNLÁSA

A sclerosis multiplex
diagnosztikájáról és kezeléséről

Szerzők

Csépány Tünde Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen
Rózsa Csilla Jahn Ferenc Oktatókórház, Neurológiai Osztály, Budapest
Deme István Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár
Mike Andrea Szent Borbála Kórház, Neurológiai Osztály, Tatabánya
Bencsik Krisztina Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged
Bereczki Dániel Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest
Bíró Zita Flór Ferenc Kórház, Neurológiai Osztály, Kistarcsa
Illés Zsolt Dél-dániai Egyetem, Odense Egyetemi Kórház, Klinikai Kutatási Intézet, Neurológiai Osztály
Jakab Gábor Uzsoki Utcai Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest
Jobbágy Zita Bács-Kiskun Megyei Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Kecskemét
Komoly Sámuel Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs
Lovas Gábor Jahn Ferenc Oktatókórház, Neurológiai Osztály, Budapest
Mátyás Klotild Markhot Ferenc Oktatókórház, Neurológiai Osztály, Eger
Rajda Cecilia Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Egészségügyi Központ,
Neurológiai Klinika, Szeged
Simó Magdolna Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest
Vécei László Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

Lezárva: 2023. augusztus 5.

Levelező szerző:

Csépány Tünde MD, PhD
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék;
4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.
Telefon: +3652255255, fax: +3652453590
e-mail: csepany@med.unideb.hu
<https://www.orcid.org/0000-0002-8305-3209>

TARTALOM

1. Alapvető megfontolások.....	3
1.1. Az irányelv alkalmazása.....	3
1.2. Az irányelv alkalmazási területe.....	3
1.3. A kezeléssel kapcsolatos ismeretek (bizonyítékok) áttekintésének módszere.....	3
1.4. Az irányelvben a bizonyítékok szintjére és az ajánlások erejére alkalmazott jelölések.....	3
1.5. Rövidítések.....	4
2. Meghatározások.....	5
2.1. A sclerosis multiplex definíciója.....	5
2.2. Panaszok, tünetek, általános jellemzők.....	5
2.3. A betegség leírása, epidemiológia.....	7
3. Diagnózis.....	7
3.1. Anamnézis.....	7
3.2. Fizikális vizsgálatok.....	7
3.3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok.....	7
3.4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok.....	7
3.5. Differenciális diagnosztikai szempontból szükséges vizsgálatok.....	7
3.6. Elkülönítendő kórképek.....	8
3.7. Diagnosztikai algoritmusok, kritériumok.....	8
4. Terápia.....	10
4.1. Nem gyógyszeres kezelés.....	10
4.2. Gyógyszeres kezelés.....	12
4.2.1. Relapszusok kezelése.....	12
4.2.2. A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése.....	12
4.2.3. A Neuroimmunológiai Társaság ajánlásai az SM kialakulása, aktivitása és a progressziója csökkentésére (ajánlás: A, bizonyítékok szintje: I.).....	35
4.3. Tüneti kezelés.....	51
4.3.1. Spaszticitás.....	51
4.3.2. Kóros fáradékonyság.....	51
4.3.3. Járászavar.....	51
4.3.4. Fájdalom.....	52
4.3.5. Hólyagdiszfunkció.....	52
4.3.6. Tremorok.....	53
4.3.7. Szexuális diszfunkció.....	53
4.3.8. Depresszió.....	53
4.3.9. Erőltetett patológiás (kényszersírás, -nevetés) és emocionális instabilitás.....	54
4.3.10. Epilepsziás roham.....	54
4.4. Műtét.....	54
5. Gondozás.....	54
6. Az ellátás megfelelőségének indikátorai.....	55
6.1. Az SM-centrum személyi feltételei.....	55
6.2. Az SM-centrum tárgyi feltételei.....	55
6.3. Az SM-centrum feladata.....	56
7. Rehabilitáció.....	57
7.1. A rehabilitációs terápia típusai.....	57
7.2. A rehabilitáció helyszínei.....	57
8. Függelék.....	59
8.1. Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (EDSS).....	59

1. Alapvető megfontolások

1.1. Az irányelv alkalmazása

Az egészségügyi szakmai irányelvek a legmagasabb szintű bizonyítékokkal alátámasztott klinikai döntési ajánlásokat fogalmazzák meg. A szakmai irányelvek célja, hogy az egészségügyi ellátásban részt vevők döntését oly módon befolyásolják, hogy betegek számára a legeredményesebb ellátást választhassák ki. Az irányelvek csak ajánlásként alkalmazandók, amelyeket az egészségügyi ellátásért felelős személyzet mindig az egyedi beteg állapotának, szükségleteinek és preferenciáinak megfelelően alkalmazhat.

Az irányelv célja

A sclerosis multiplexet (SM) részben a betegség kórfolyását módosító, SM-re specifikus, törzskönyvezett készítményekkel, másrészt más betegségben regisztrált tüneti szerek alkalmazási területének megfelelő készítményekkel kezeljük. Az irányelv összefoglalja a betegség jellegzetességeit, kezelésének indikációit, valamint a kezelés alkalmazásának szakmai és szervezeti feltételeit. Az irányelv célja, hogy a benne megfogalmazott ajánlások alkalmazása által a Magyarországon kezelt SM-betegek ellátása egységes legyen, hogy az a nemzetközi standardoknak és kritériumnak megfelelően.

1.2. Az irányelv alkalmazási területe

Egészségügyi kérdéskör: A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése.

Az ellátási folyamat szakaszai: Az első demyelinizációra (sclerosis multiplexre) utaló tünetek észlelése háziorvos, neurológus, esetenként szemész, sürgősségi betegellátó egységben dolgozó belgyógyász szakorvos által. Az SM diagnózisa, krónikus kezelése, gondozása SM-centrumban. A neurológus által a beteg gondozásába más szakterületek képviselőit is bevonva a gondozás multidiszciplinárisra válik: a gondozás a neurológus, szemész, urológus, rehabilitációs szakorvos, pszichiáter, pszichológus, háziorvos közös feladata.

Az érintett ellátottak köre: SM-betegek, függetlenül a betegség kórfelműjétől.

1.3. A kezeléssel kapcsolatos ismeretek (bizonyítékok) áttekintésének módszere

A bizottság az ajánlások összeállításához áttekintette a rendelkezésre álló szakirodalmi adatokat. A szakiroda-

lom áttekintése során figyelembe vette a hozzáférhető nemzetközi irányelveket, a National Institute for Clinical Excellence (NICE), az American Academy of Neurology (AAN) és az MS Council for Clinical Practice Guidelines, a Sclerosis Multiplex Kezelésével és Kutatásával Foglalkozó Európai (ECTRIMS) és Amerikai Bizottság (ACTRIMS), a Brit Neurológiai Társaság (ABN), valamint a Német Neurológiai Társaság neurológiai irányításait (AWMF online), a Német Sclerosis Multiplex Terápia Konszenzus Csoport (MSTCG) és a Kanadai SM-munkacsoport tapasztalatait, továbbá a Cochrane Könyvtárban és a MEDLINE adatbázisban az SM-kezeléssel kapcsolatosan talált szisztematikus leírásokat és a valós élet regiszter értékeléseit (RWD). Az irányelv összeállításakor a Bizottság nem értékelt újabb, egyenként a klinikai vizsgálatokat, hanem a talált szisztematikus összefoglalók elemzésére támaszkodott.

1.4. Az irányelvben a bizonyítékok szintjére és az ajánlások erejére alkalmazott jelölések

A jelenlegi klinikai irányelv a klinikai kutatás rendelkezésre álló legjobb bizonyítékai alapján tesz javaslatot az SM kezelésére. A bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a European Federation of Neurological Societies (EFNS) által javasolt rendszer¹ szerint adjuk meg. A bizonyítékok szintjei és az ajánlás ereje a következő:

I. szintű bizonyíték: megfelelő számú esetet magába foglaló, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, amelyben az alkalmazott módszerek (megfelelő módon történő randomizálás, előre rögzített végpontok, egyértelműen definiált bevételi és kizárási kritériumok, a vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése stb.) miatt kicsi a szisztematikus hiba (az úgynevezett torzítás) lehetősége. I. szintű bizonyító ereje van az ilyen, kiváló módszertannal végzett vizsgálatok szisztematikus összefoglalóinak is.

II. szintű bizonyíték: az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, vagy olyan randomizált, kontrollált vizsgálatból, amely nem minden szempontból kifogástalan módszertannal készült.

III. szintű bizonyíték: minden egyéb kontrollált vizsgálat (ideértve például az úgynevezett „történelmi kontroll” csoport alkalmazását vagy az önkontroll vizsgálatokat is).

IV. szintű bizonyíték: kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények.

A fentiek alapján az ajánlások ereje a következőképpen határozható meg:

A): Az adott beavatkozás hatásossága, hatástalansága, kára egyértelműen bizonyított (azaz legalább egy I. szintű vagy legalább két II. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá).

B): Az adott beavatkozás hatásossága, hatástalansága, kára valószínű (azaz legalább egy II. szintű vagy legalább három III. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá).

C): Az adott beavatkozás hatásossága, hatástalansága, kára lehetséges (legalább két III. szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá).

Ajánlott irodalom

1. *Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. Eur J Neurol 2004;11:577-81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x>*

1.5. Rövidítések

ADEM: akut disszeminált encephalomyelitis

ART: artificial insemination

BAEP: brain auditory evoked potential – agytörzsi kiváltott válasz

BDI: Beck depression inventory – Beck-féle depressziós leltár

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment (for MS) – rövid nemzetközi kognitív felmérés

BVMT-R: Brief Visual Memory Test – rövid vizuális memóriateszt

CDSM: clinically definitive SM – klinikailag meghatározott SM

CDP: confirmed disability progression – megerősített rokkantsági progresszió

CIS: clinically isolated syndrome – klinikailag izolált szindróma

CVLT-II: California Verbal Learning Test – kaliforniai szóbeli tanulási teszt

DMF: dimetil-fumarát

DRF: diroximel-fumarát

DMT: disease modifying therapy – betegségmódosító kezelés

DWI: diffusion weighted image – diffúzió-súlyozott képalkotás

ECTRIMS: Sclerosis Multiplex Kezelésével és Kutatásával Foglalkozó Európai Bizottság

EDSS: Expanded Disability Status Scale – Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála

EEG: electro-encephalography – elektroencefalográfia

EMG: electromyography – elektromiográfia

ENG: electroneurography – elektroneurografía

FEV1: forszírozott kilégzési volumen

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery

GA: glatiramer-acetát

Gd: gadolínium

HIV: humán immunhiányos vírus

HSV: herpes simplex vírus

IFN: interferon

IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome – immun rekonstitúciós gyulladáshoz társuló szindróma

IRT: immune reconstitution therapy – immun rekonstitúciós kezelés

IVF: in vitro fertilizáció

JCV: John Cunningham-vírus

MEDA: minimal disease activity – minimális betegség-gaktivitás

MI: myocardial infarct – myocardialis infarktusz

MOGAD: myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease

MRA: magnetic resonance arteriography – mágneses-rezonancia-angiográfia

MRI: magnetic resonance imaging – mágneses-rezonancia-képpalkotás

MSFC: multiple sclerosis functional composite – sclerosis multiplex funkcionális kompozit

NEDA: no evidence of disease activity – nincs bizonyíték a betegség aktivitására

NA: neutralizáló antitestek

NMO: neuromyelitis optica

NMOSD: neuromyelitis optica spektrum betegség

NYHA: New York Heart Association – New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság

OGP: oligoclonalis gammopathia

OGYÉI: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

PASAT: paced auditory serial addition test – ütemezett hallási soros összeadási teszt

PIRA: progression independent of relapse activity – relapszustól függetlenül szerzett fogyatékoság

PML: progresszív multifokális leukoencephalopathia

PSM: progresszív SM

PPSM: primer progresszív SM

RRSM: relapszáló-remittáló SM

RAW: relapse activity worsening – relapszushoz kapcsolható rosszabbodás

RID: relative infant dose

RIS: radiologically isolated syndrome – radiológiailag izolált szindróma

RSM: relapszáló SM

SDMT: Symbol Digit Modalities Test – szimbólum-szám-modalitások tesztje

SM: sclerosis multiplex

S1P: sphingosin-1-phosphat

STIR: Short Tau Inversion Recovery – zsírelnyomásos technika

SPSM: szekunder progresszív SM

TENS: transcutaneous nerve stimulation

TIA: tranziens ischaemiás attack

TF: teriflunomid

TWT: timed walk test – Időzített séta teszt

VEP: visual evoked potential – vizuális kiváltott válasz

VZV: Varicella zoster vírus

9HPT: 9 Hole Peg Test – 9 lyuk pálcikateszt

25FWT: 25-Foot Walking Test – 25 láb (7,6 m) járás teszt

2. Meghatározások

2.1. A sclerosis multiplex definíciója

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer különböző fokú demyelinisatióval és axonális károsodással járó, krónikus gyulladással és degeneratív megbetegedéssel. A leggyakoribb, fiatal felnőttkorban kezdődő ideggyógyászati megbetegedés, amely az esetek csaknem kétharmadában 10–15 év kórlefolyás után maradandó rokkantsághoz és a munkaképesség idő előtti elvesztéséhez vezet.

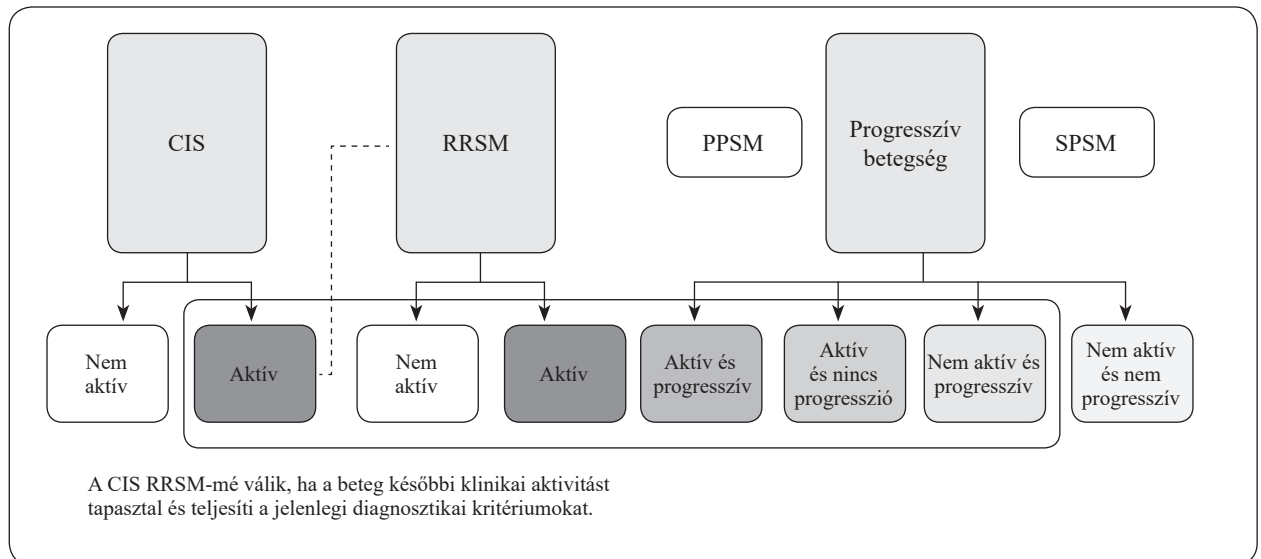
Klinikailag két alapvető formája definiálható: a rosszabbodásokkal és javulásokkal járó forma (RRSM), amely az esetek jelentős részében másodlagos progresszív formába (SPSM) megy át, és a primer progresszív forma (PPSM). 2001 óta a típusos központi idegrendszeri demyelinisatióval járó, monofázisos klinikai epizódokat is elkülönítik, amikor a klinikailag definitív SM még nem kimondható (CIS). A legutóbbi évek neuropatológiai kutatásai arra utalnak, hogy az említett klinikai formák hátterében négy elkülöníthető szövettani patomechanizmus állhat. Jelenleg a sclerosis multiplex egyik formájának sem tisztázott még az etiológiája.

2.2. Panaszok, tünetek, általános jellemzők

A betegséget multifokális, a látóideg, az agytörzs, a kisagy, a féltelke, illetve a gerincvelő károsodására jellemző panaszok, tünetek jellemzik. 30–40%-ban spinális tünetek dominálnak. Leggyakoribb az aszimmetrikus spasticus paraparesis. A betegség bármilyen, egyetlen vagy multiplex központi idegrendszeri tünettől kezdődhet, ami lehet homályos látás (neuritis retrobulbaris), zsibbadás, izomgyengeség, szédülés, kettős látás. A kórlefolyás szerint alcsoportok különíthetők el. Az SM első szakaszára a betegek 60–85%-ában jellemző a hullámzás: rosszabbodások és javulások követik egymást. Az újabb és újabb rosszabbodások (klinikai epizódok, relapszusok, shubok) után általában már maradványtünetek keletkeznek. Ez a relapszusokkal és remissziókkal jellemezhető (RRSM) periódus néhány évtől akár 10–20 éven keresztül is tarthat. Járulékos értékelés során, 1996-tól a vonatkoztatott relapszusból való maradvány nélküli (RRSM) vagy

maradványtünetekkel történő felépülés (RSM) között tettek különbséget. Gyakori neurológiai kontroll mellett értékelhető a relapszus után visszamaradt fogyatékoság, azaz a relapszushoz kapcsolható rosszabbodás (RAW), amittől különbözik a relapszustól függetlenül szerzett fogyatékoság (PIRA). A gyakorlatban, a klinikai vizsgálatnál észlelt súlyosbodás állandóságát három vagy hat hónapos kontroll erősítheti meg. Progresszív SM-ről beszélünk, ha az objektíven dokumentált neurológiai fogyatékoság relapszusok nélkül, folyamatosan növekszik (PSM). Hullámzások, stabil periódusok, relapszusok előfordulhatnak. A kezdeti periódus szerint primer (PPSM) és szekunder progresszív forma (SPSM) különböztethető meg. Kezelés nélkül az RRSM-betegek körülbelül 40%-a kerül 10 év után másodlagos progresszív stádiumba, amikor a további kórlefolyás már shubok nélküli, és a betegség a klinikai tünetek lassú fokozódásával súlyosbodik. A betegek 10–15%-a PPSM, amikor a betegség tünetei nem shubokkal, hanem kezdetől fogva alattomosan, egyenletesen, maradandóan súlyosbodnak. A korábban definiált progresszív-relapszáló forma (5–10%) – amely egyenletes rosszabbodással indul, de alkalmanként shubok is felismerhetők – kifejezés használata 2013-ban megszűnt.

A kórformákat (CIS, RRSM, PPSM, SPSM) *Lublin* szerint egy adott periódusra jellemző betegségi állapot alapján alcsoportokban különíthetjük el. A jelen állapot, például az utóbbi egy évet értékelve, lehet aktív, illetve aktivitással nem jellemezhető, vagy progresszív, illetve progresszióval nem jellemezhető. Ezek az alcsoportok határozzák meg a klinikai vizsgálatokban való részvételt, a kezeléseket módját. Az aktivitás lehet klinikai vagy radiológiai, az aktivitás mértéke prognózisjelző. A folyamat klinikailag aktív, ha relapszusok jelentkeznek. A relapszusok száma, súlyossága, illetve a részleges felépülés a relapszusból (RAW) prediktív értékű a progresszióra. Radiológiailag aktív a betegség, ha gadolíniumhalmozó vagy új, illetve egyértelműen megnagyobbodó T2-gócok azonosíthatók. Progresszív a betegség, ha a rokkantság halmozódása az SM progresszív szakaszában (PPSM vagy SPSM) a relapszustól független. A betegség monitorozása céljából évente javasolt a betegségaktivitás és a progresszió újraértékelése. Így elkülöníthető nem aktív CIS, aktív CIS (az utóbbi SM-be történő konverziót je-



1. ábra. Sclerosis multiplex fenotípusok a Lublin 2013 kritériumok szerint

lent), aktív RRSM és nem aktív RRSM. A progresszív betegség vagy PPSM vagy SPSM-betegek, akik lehetnek aktívak és progrediálók; nem aktívak, de progrediálók; aktívak, de nem progrediálók és végül nem aktívak és nem is progrediálók (1. ábra). Fontos: a progresszív betegség fogalma a Lublin-kritériumok alapján a betegség progresszív szakaszában (PPSM és SPSM) jelentkező, relapszusfüggetlen, funkcionális vagy EDSS-pontszám-növekedést jelenti egy adott időintervallumon belül. A betegség súlyosabb, illetve rosszabb lefolyását a relapszusfüggő és relapszusfüggetlen EDSS-pontszám-növekedéssel fejezzük ki időintervallum nélkül.

Az SM kezelés nélkül a betegek 20-30%-ában enyhén zajlik, 10-20%-ban a betegség malignus, a beteg az első tünettől számított két éven belül tolószékhez vagy ágyhoz kötötté válik. A fennmaradó esetekben a betegek 10-15 év után mozgáskorlátozottá válnak, járásukhoz segédeszközök kell használniuk. A gyakori shubok, a poliszimptomás kezdet, a tartós funkciókiesés szignifikánsan gyakrabban jelent prognosztikusan kedvezőtlen kórlefordulást.

A shub definíciója: shubról (relapszusról, exacerbációról) akkor beszélünk, ha a legalább 30 napja stabil vagy javuló állapotú sclerosis multiplexes beteg már meglévő (rég) tünetei súlyosbodnak, vagy új tünetek jelennek meg, és azok legalább 24 órán keresztül fennállnak. A paroxysmalis tünetek (mint például tónusos görcsök) vagy a meglévő tünetek testhőmérséklet-emelkedés vagy infekció következtében történő fokozódása nem tekinthető shubnak (pszeudoattak). Klinikailag izolált szindrómáról (CIS) beszélünk az első shub esetén, amikor a betegnek nincs ismert SM-betegsége, és az akutan vagy szubakutan kialakult panaszait (jellegzetes az egyoldali opticus neuritis, az inkomplett myelitis transversa, az

agytörzsi vagy cerebellaris tünetek) a központi idegrendszer gyulladással demyelinisatiós károsodására utaló fókális vagy multifokális objektív eltérések támasztják alá; a felépülés ilyenkor lehet teljes vagy részleges. Ebben az esetben az első tünet megjelenését/észlelését követő hat napon belül ajánlott az MRI-vizsgálatot elvégezni.

Aktív SM: egy beteg átlagosan háromvenként két exacerbációt szenved el. A betegség kezdetkor gyakrabban, évenként két relapszus is jelentkezhet. 1993-tól a klinikai vizsgálatba beválasztható aktív betegek definíció szerint a beválasztást megelőző két év alatt legalább két shub miatt részesültek kórházi kezelésben; később a beválaszthatóság az azt megelőző három évben kialakult két shub előfordulását követelte meg. Ezt átlagos betegségaktivitásként határozták meg. 2013-tól az egy relapszus előfordulása az utóbbi egy évben immunmoduláns kezelés mellett vagy anélkül is klinikailag aktív betegséget jelöl. A nagy aktivitású betegcsoportba 2010-től olyan betegeket soroltak, akik a szokásosnál hatékonyabb kezelést igényeltek, tehát az elsőnek választott immunmoduláns kezelésre (azaz abban az időben IFN- β vagy glatiramer-acetát kezelésre) nem megfelelően reagáltak, a betegségük kezelés mellett is aktív, azaz a megelőző egy évben legalább egy shubbal, az MRI-felvételen kilenc T2- vagy egynél több Gd-halmozó laesio meglétével jellemezhető, vagy a betegség kezdettől gyors és súlyos lefolyású (egy év alatt funkciókárosodással járó két relapszus és MRI-felvételen egynél több Gd-halmozó laesio vagy megnövekedett T2-góctérfogat).

Ajánlott irodalom

Csépany T, Illés Zs. Sclerosis multiplex. In: Csépany T, Illés Zs. Klinikai neurológia. Professional Publishing Hungary Kft. 2014. p. 37-108.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>

Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, et al. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis. *Neurology* 2020;94:1088-1092. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009636>

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

2.3. A betegség leírása, epidemiológia

Az SM prevalenciája változó, 25–224/100 ezer lakos között van. A Szegeden, illetve Csongrád megyében végzett epidemiológiai felmérés szerint – a világszerte észlelt SM-prevalenciánövekedéssel összhangban – ez az arány az 1999-ben talált 62–65/100 ezerről 2019-ben 102/100 ezerre emelkedett. Ennek alapján Magyarországon az SM-ben szenvedő beteg száma 10 ezerre becsülhető, azonban az országos adminisztratív adatbázisból készült elemzés alapján ennél több betegre tehető; évente körülbelül 5/100 ezer, azaz országosan mintegy 500 új esetet diagnosztizálnak.

3. Diagnózis

3.1. Anamnézis

Az SM diagnózisa a kórtörténet és a klinikai tünetek alapján állítható fel. A részletes anamnézis felvételénél gondosan rá kell kérdezni a különböző funkciókat érintő tünetekre, panaszokra (hólyag-, bél-, szexuális funkció, fáradékonyság, kognitív hanyatlás). Kiderítendő, hogy melyek voltak az első tünetek, azok mikor jelentkeztek és hogyan alakultak. Ebből következtetni lehet a betegség kórfelméjára és prognózisára is. Az SM potenciális diagnózisáról a beteget is tájékoztatni kell.

3.2. Fizikális vizsgálatok

SM-gyanús tünetek esetén alapos klinikai neurológiai vizsgálatot kell végezni, beleértve a visusvizsgálatot és a fizikális belgyógyászati vizsgálatot is.

3.3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

Kontrasztanyaggal végzett koponya-MRI-vizsgálat SM-protokoll szerint: téroró: $\geq 1,5$ T, szeletvastagság: < 3 mm a 2D szekvenciákra és < 1 mm a 3D szekvenciákra; axiális síkban: T1-súlyozott + 0,1 mmol/kg gadolínium 30 s alatt (makrociklusos) kontrasztos, T2-súlyozott, DWI-diffúzió-súlyozott és DIR-felvé-

Az SM több mint kétszer-háromszor gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban. Leggyakrabban 20 és 40 év között jelentkezik, megjelenése ritka 15 éves kor alatt, illetve 50 év felett. Multifaktoriális betegség, mechanizmusában genetikai és környezeti tényezők együttes kóros szerepe feltételezhető. A teljes genomvizsgálatok csak a hatodik kromoszóma MHC II lókuszával jeleztek kifejezett asszociációt.

Ajánlott irodalom

Bencsik K, Rajda C, Klivényi P, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurologica Scandinavica* 1998;97:315-9.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb05959.x>

Bencsik K, Sandi D, Biernacki T, et al. A Szegedi Sclerosis Multiplex Regiszter. *Ideggyogy Sz* 2017;70(9-10):301-6.

<https://doi.org/10.18071/isz.70.0301>

Biernacki T, Sandi D, Fricska-Nagy Z, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. *Brain Behav* 2020;10:e01598.

<https://doi.org/10.1002/brb3.1598>

Iljicsov A, Milanovich D, Ajtay A, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hungary based on record linkage of nationwide multiple healthcare administrative data. *PLoS One* 2020;15:e0236432.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236432>

telek; sagittalis síkban: 3D FLAIR; coronalis síkban orbita STIR/zsirelnyomott T2- és posztkontrasztos T1-felvételek készüljenek.

3.4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Gerinc és nervus opticus (lásd orbita) MR-vizsgálat, liquor immunológiai vizsgálat (oligoclonalis gammopathia jelenlétének vizsgálata izoelektromos fókuszálással). A szubklinikai disszemináció kimutatása a kiváltott válaszok – a vizuális kiváltott válasz (VEP) – regisztrálásával, szemészeti vizsgálat (látótérvizsgálat) történik.

3.5. Differenciális diagnosztikai szempontból szükséges vizsgálatok

Amennyiben az előző pontokban felsoroltak alapján a diagnózis nem egyértelmű, genetikai vizsgálatok, részletes elektrofiziológiai vizsgálat (SSEP, BAEP, ENG, EMG, EEG, transcranialis mágneses ingerlés), vírusszeroológiai vizsgálatok szérumból, liquorból, speciális laboratóriumi vizsgálatok autoimmun betegségek, leukodystrophiák, neuromyelitis optica irányába, intracranialis angiográfia (MRA), illetve n. suralis, esetleg izombiopszia végzése is indokolt lehet.

3.6. Elkülönítendő kórképek

- neuromyelitis optica (Devic-betegség) és neuromyelitis optica spektrumbetegségek
- myelin oligodendrocyte glycoprotein antitest pozitív betegség (MOGAD)
- SM-variánsok: opticus neuritis, izolált agytörzsi szindrómák, myelitis transversa, akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM), krónikus lymphocytás gyulladás szteroidokra reagáló perivascularis pons-halmozással (CLIPPERS), akut necrotizáló haemorrhagias encephalomyelitis
- ritka SM-variánsok: akut malignus SM (Marburg), Baló-féle koncentrikus sclerosis
- autoimmun kórképek: antifoszfolipid antitest szindróma, szisztémás lupus erythematosus, primer Sjögren-szindróma, Behcet-kór, polyarteriitis nodosa
- fertőző betegségek: Lyme-kór, meningovascularis syphilis, HIV myelopathia, HTLV-1 myelopathia
- granulomatosus betegségek: sarcoidosis, Wegener-féle granulomatosus
- gerincvelői szindrómák: gerincvelő-kompresszió, cervicalis myelopathia, B₁₂-vitamin-hiány
- genetikai betegségek: adrenoleukodystrophia, adrenomyeloneuropathia, mitochondrialis encephalopathia, Leber-féle opticus atrophia
- vascularis betegségek: cardialis eredetű agyi embolisatio, CADASIL, érmalformációk, központi idegrendszeri vasculitis
- neoplasiák: cerebralis, craniospinalis gerincvelőtumor, központi idegrendszeri lymphoma
- egyéb: Arnold–Chiari-malformáció, olivopontocerebellaris atrophia, platybasia, basalis impresszió

3.7. Diagnosztikai algoritmusok, kritériumok

A diagnózis az anamnézis és a klinikai tünetek gondos elemzésén alapul. Klinikai vagy képalkotó (MRI-) vizsgálattal bizonyítani kell a betegség időbeli és térbeli (központi idegrendszeren, fehérállományon belüli) terjedését. Ha a relapszus ismétlődött, és a neurológiai fizikális vizsgálat legalább két funkcionális rendszer objektív károsodására utaló eltérést igazol, felállítható az SM klinikailag határozott diagnózisa (CDSM). Primer progresszív forma esetében a klinikai tüneteket legalább egy éven át folyamatos, lassú progresszióként kell jellemezni. A klinikai, laboratóriumi (liquor) és radiológiai (MRI) vizsgálattal kimutatható, sclerosis multiplexre jellemző eltérések alapján a diagnózis a 2001 óta a CDSM kialakulása előtti, korai időszakban, sőt az első, egyetlen, klinikai, demyelinisatióra gyanút adó

eseménynél is felállítható (1. táblázat, 2017-ben módosított McDonald-kritériumok).

A klinikailag izolált szindrómából (CIS) a klinikailag definitív SM kifejlődésének valószínűsége egyénenként változik. A természetes kórlefordást tanulmányozó vizsgálatok szerint a klinikailag izolált szindrómával (CIS) jelentkező betegek közül azok, akiknek MRI-vizsgálata demyelinisatióval összeegyeztethető gócot jelez, és kimeríti a térbeli disszemináció kritériumát, a klinikailag határozott formájú SM kialakulása szempontjából nagy rizikójú betegeknek tekinthetők. A minél korábbi diagnózis felállítására törekedve, a McDonald-kritériumrendszer utolsó módosítása szerint a gyulladás multiplicitását, a térbeli disszeminációt már két góc jelenléte is igazolhatja, ha azok az SM-re jellemzőnek tartott négy területből kettőben (periventricularisan, corticalisan vagy juxtacorticalisan, infratentorialisan, illetve a gerincvelőben) azonosíthatók. Az időbeli terjedés a McDonald-kritérium szerint kimondható, azaz a diagnózis felállítható, ha a bármely időpontban készült MRI-felvételen, megfelelő lokalizációban aszimptomás és/vagy szimptomás, kontraszthalmozó és nem halmozó gócok egyidejűleg láthatók, vagy pozitív a liquorletet, azaz igazolható az oligoclonalis gammopathia jelenléte, ami helyettesíti a Gd-halmozó gócok meglétét. Az időbeli terjedés kritériuma úgy is teljesülhet, ha az alapvizsgálathoz (referencia képalkotóhoz) képest bármilyen időpontban készített kontroll-MRI-felvételen új T2- és/vagy Gd-halmozó gócok jelennek meg.

Vannak betegek, akiknek (más okból indikált) koponya-MRI-vizsgálata sclerosis multiplexre jellemző, T2-súlyozott gócot jelez, ugyanakkor sem anamnéziséjük, sem klinikai állapotuk nem utal sclerosis multiplex fennállására. Ezt az állapotot a szakirodalom „radiológiai izolált szindrómának” (RIS) nevezi. Az esetek harmadában öt éven belül SM diagnosztizálható, gyakrabban RRSM, alkalmanként PPSM típussal. A fiatalabb életkor, a nagyobb góctérfogat, a Gd-halmozó góc(ok), az aszimptomás infratentorialis vagy spinalis laesio, valamint az oligoclonalis band jelenléte, továbbá a kóros vizuális kiváltott válasz segít megjósolni a definitív SM kialakulását.

Az SM diagnózisához javasolt liquor-alapvizsgálat magában foglalja:

- sejtszámmeghatározás (< 50 sejt/μl, liquorcitológia: lymphocyták, esetleg plasmasejtek);
- összfehérje (jellemzően < 0,6 g/l);
- hányadosséma („IgG-index” – link-quociens) – a vér-liquor gátpermeabilitás és a megnövekedett központi idegrendszeri, lokális IgG-szintézis mennyiségi kimutatásának értékelése;
- oligoclonalis IgG-sávok (OGP) kimutatása izoelektromos fókuszálással.

1. táblázat. SM-diagnózis módosított McDonald-kritériumok (2017) szerint

Klinikai epizód (relapszus)	Objektív klinikai tüneteken alapuló laesió(k)	Szükséges vizsgálatok a diagnózishoz
Relapszusokkal és remissziókkal jellemezhető kórforma		
2 vagy több ^a	2 vagy több, vagy 1 + az anamnézisben 1 olyan objektív klinikai esemény, amely retrospektíve megbízhatóan relapszusnak felel meg ^b	Nem szükséges további vizsgálat ^c .
2 vagy több ^a	1	Térbeli terjedés igazolása MRI-vel: legalább két góc az SM-re jellemzőnek tartott négy területből kettőben (periventricularis, juxtacorticalis, infratentorialis, vagy gerincvelői) ^d T2-laesio, amelynek átmérője > 3 mm, vagy újabb klinikai epizód más funkcionális pálya károsodásával ^a .
1 multifokális ^a	2 vagy több	Időbeli terjedés igazolása MRI-vel: Gd-halmozó és nem halmozó gócok szimultán jelenléte bármely időpontban ^e , a Gd-halmozó gócot a liquorban oligoclonalis gammopathia jelenléte helyettesíti ^e , vagy az MRI-kontrollok során új T2- és/vagy Gd-halmozó góc(ok) jelenléte, függetlenül a kontrollnak a kezdeti időponthoz (alapvizsgálathoz) való időzítésétől ^e ; vagy második klinikai epizód ^e .
1 monoszimptomás ^a	1	Térbeli terjedés igazolása MRI-vel: legalább két T2-góc az SM-re jellemzőnek tartott négy területen, vagy újabb klinikai epizód más funkcionális pálya károsodásával, és időbeli terjedés igazolása MRI-vel: Gd-halmozó és nem halmozó gócok szimultán jelenléte bármely időpontban ^e , a Gd-halmozó gócot a liquorban oligoclonalis gammopathia jelenléte helyettesíti ^e , vagy új T2- és/vagy Gd-halmozó góc(ok) az MRI-kontrollok során, függetlenül a kontrollnak a kezdeti időponthoz való időzítésétől ^e , vagy második új lokalizációjú klinikai epizód ^a .
Primer progresszív kórforma		
0 (kezdetől progresszió)	SM-re gyanút adó neurológiai tünetek	Egy éve tartó folyamatos klinikai progresszió (retrospektív vagy progresszív) és két feltétel a következő háromból ^f : 1.) térbeli terjedés igazolása MRI-vel: legalább egy T2-góc az SM-re jellemzőnek tartott négy területből ^d 2.) térbeli terjedés igazolása a gerincvelőben MRI-vel: ≥2 T2-góc a gerincvelőben 3.) pozitív liquor immunológiai lelet (izoelektromos fókuszálással igazolt OGP és/vagy emelkedett IgG-index).
	Ha a kritériumok teljesülnek, és nincs jobb/más diagnózis, akkor kimondhatjuk az SM diagnózisát. Ha SM-gyanús, de a kritériumok nem maradéktalanul teljesülnek, akkor „lehetséges SM” a diagnózis. Ha más betegség diagnosztizálható, a diagnózis „nem SM”.	
	^a Relapszusnak nevezzük, ha az akut, szubakut panaszok vagy a vizsgálatkor észlelt új vagy meglévő objektív tünetek, amelyek a központi idegrendszer akut gyulladással demyelinisációs betegségének fellángolása szempontjából (jelenleg vagy a beteg elmondása alapján korábban) típusosnak mondhatók, súlyosbodnak, amit teljes vagy részleges gyógyulás követ, és ez a rosszabbodás láz, fertőzés vagy más ok nélkül legalább egy hónapos stabil időszak után több, mint 24 órán át tart. A rosszabbodást annak jelentkezésekor dokumentálni kell. Vannak olyan, a betegség történetben szereplő rosszabbodások, amelyek az SM-re jellemzők, és van, amikor	

(Folytatás a következő oldalon)

(Folytatás az előző oldalról)

	nem dokumentáltak objektív eltérést, ezek rögzítése azonban később segít a korábbi demyelinisációs események megbízható megítélésében. A paroxysmalis tünetek (jelenlegi vagy régebbi) leletének magában kell foglalnia, hogy az SM-relapszusok nem tarthatnak 24 óránál rövidebb ideig. Az SM biztos diagnózisához legalább egy rosszabbodást neurológiai vizsgálattal igazolni kell. Továbbá, ha a beteg látáscsökkenésről panaszkodik, vizuális kiváltott válasz vagy optikai koherencia tomográfiai vagy MRI-vizsgálat szükséges, ha pedig egyéb központi idegrendszeri demyelinisatióra utaló panasz (is) van, kötelező az MRI-vizsgálat.	
	^b A klinikai diagnózisnak két biztos relapszuson kell alapulnia. Ebből az egyik abszolút objektíven igazolt kell, hogy legyen. A másik lehet korábbi, ha megbízhatóan jellemző volt az SM-relapszusra. (Még akkor is, ha nincs dokumentálva objektív neurológiai eltérés, ha a rosszabbodás tünetei és lefolyása megfelel az SM rosszabbodásának.)	
	^c Nem szükséges további vizsgálat, a diagnózis CDSM. Kívánatos az SM-diagnózis felállításához, hogy a koponya-MRI-vizsgálat lelete teljesítse a fenti kritériumokat. Abban az esetben, ha az MRI vagy egyéb vizsgálatok (például a liquor immunológiai vizsgálat) lelete negatív, rendkívüli óvatossággal kell eljárni, és igen alaposan meg kell fontolni az SM-diagnózist, figyelembe véve az összes egyéb, szóba jövő kórképet. SM akkor diagnosztizálható, ha nincs jobb diagnózis a klinikai tünetekre, és objektív bizonyíték is rendelkezésre áll az SM mellett.	
	^d A gadolíniumhalmozás nem szükséges feltétel. Az agytörzsi és gerincvelői tünetegyütteseknél a szimptomás laesiók is számítanak az értékelésben.	

Ajánlott irodalom

- Andersson M, Alvarez Cermeno J, Bernadi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.8.897>
- Csépány T, Illés Zs. 23. Sclerosis multiplex. In: Csépány T, Illés Zs. Klinikai neuroimmunológia. Professional Publishing Hungary Kft. 2014. p. 37-108.
- Csépány T. A sclerosis multiplex diagnosztikája: Összefoglaló a McDonald-kritériumok 2017-es felülvizsgálatáról. *Ideggyogy Sz* 2018;71(9-10):321-9. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0321>
- Kincses TZ, Tóth E, Friciska-Nagy Z, et al. Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében II.: mérési protokollok. *Ideggyogy Sz* 2018;71(3-4):81-8. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0081>
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>

- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria *Lancet Neurol* 2018;17:162-73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tóth E, Bencsik K, Vörös E, et al. Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében I.: mérési markerek. *Ideggyogy Sz* 2018;71(3-4):77-80. <https://doi.org/10.18071/isz.71.0077>
- Vécsei L. A sclerosis multiplex néhány aktuális kérdése: a szekunder progresszív forma. *Ideggyogy Sz* 2020;73(1-2):7-14. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0007>
- Vécsei L. Ellentmondások a neurológiában: A sclerosis multiplex diagnózisának, követésének és terápiájának aktuális kérdései a patomechanizmus megközelítésével. *Ideggyogy Sz* 2021;74(07-08):249-55. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0249>

4. Terápia

4.1. Nem gyógyszeres kezelés

Életmódra vonatkozó ajánlás (NHS)

– A testhőmérséklet emelkedése az idegekben csökkenti az ingerületvezetési sebességet. Minden olyan hatás, amely az SM-es beteg maghőmérsékletét 37° Celsius fölé emeli, a meglévő tüneteket kifejezettebbé teheti, vagy a fizioiogiás testhőmérsékleten nem észlelhető tünetek megjelenéséhez vezethet. A testhőmérséklet-emelkedés állapotrosszabbodást okozó hatása az esetek döntő többségében átmeneti, a testhőmérséklet rendeződése után elmúlik. A jelenséget „pseudo shub”-nak, vagy a jelenség leírója után Uhthoff fenomenének nevezik. Ke-

rülendő ezért a forró fürdő, a szauna stb. Lázás betegség esetén fokozottan kell törekedni a lázcillapításra. Ha a lázas állapotban megjelent új tünet a testhőmérséklet normalizálódása után megszűnik, azt nem szabad shubként (relapszusként) értékelni.

– A betegség egyik gyakori tünete a kóros fáradékonyság. A fáradtság egyéb okaira is gondolni kell, amelyek lehetnek alvászavarok, az SM tünetei, mint például fájdalom, spaszticitás és hólyagműködési zavarok, a gyógyszerek mellékhatásai, betegségek, például fertőzések, vérszegénység és pajzsmirigy-alulműködés, szorongás és depresszió. Tanácsos a fizikai kímélet, illetőleg a gyógytorna és egyéb fizikoterápia során a teljesítőképesség maximum 80%-os igénybevétele, a terhelés mennyiségé-

nek és minőségének a beteg aktuális állapotához történő igazítása. Munkaképes beteg számára sem ajánlott a nehéz fizikai terheléssel járó vagy éjszakai, illetve váltóműszakos munka. Az aerobic, az ellenállás, az egyensúly- és nyújtógyakorlatok, beleértve a jógát és a pilatest, hasznosak lehetnek a sclerosis multiplexszel összefüggő fáradtság kezelésében. Nincs bizonyíték arra, hogy egy speciális étrend a sclerosis multiplexben szenvedőknél javítaná a fáradtságérzetet, de arra igen, hogy az egészséges étrend jótékony hatással van az általános egészségi állapotukra.

– Mérsékelt mozgáskorlátozott SM esetén (az EDSS pontszáma legalább 4) fontolja meg a következők kombinációját: egy felügyelt aerob és mérsékelt progresszív ellenállási tevékenységből álló program és kognitív viselkedési technikák alkalmazása.

– Magyarozza el, hogy egyes betegek a spaszticitásukat a testtartásuk és a felállási, járási vagy átmozgatási képességük fenntartására használják, és hogy az izomlazítókkal történő kezelés ezt hátrányosan befolyásolhatja.

– A pszichés stressz negatív hatású lehet.

– A dohányzás fokozhatja a fogyatékoság előrehaladását.

– Diétaként, az emésztésre kifejtett hatása miatt kedvezőbb a növényi olajokban gazdag, telített zsírsavakban szegény, rostos, de könnyű, úgynevezett mediterrán típusú étrend. A linolénsav 17–23 g/nap dózisban csökkentheti a rokkantság progresszióját (A), a relapszus súlyosságát, tartamát. Linolénsavban gazdag a halolaj, a napraforgómag, a kukorica, a szójaolaj és a ligetszépeolaj. Az immunstimuláló hatással rendelkező szerek csökkenthetik az immunmoduláló szerek immunszuppresszív hatását, ezért szedésük immunmoduláló kezelés mellett nagy dózisban nem ajánlott. (A ginzeng és a Coenzyme Q10 fokozhatja az interferonok hepatotoxikus hatását. A fokhagyma, a nonilé, a propolisz, a szelén napi bevitt mennyisége ne legyen több 60 µg-nál, a B6-vitamin, E-vitamin, C-vitamin a közepes dózisonál, napi 90–120 mg-nál, a cink napi 10–15 mg-nál.)

– Az infekciók relapszust triggerelhetnek. Az SM-betegnek fel lehet ajánlani az influenza elleni védőoltást (C). A szezonális influenza elleni védőoltással végzett vizsgálatok nem igazoltak relapszust kiváltó hatást.

– Nincs bizonyíték arra, hogy a terhesség hosszú távon negatívan befolyásolná az SM lefolyását. A terhesség előtt álló SM-beteget fel kell világosítani, hogy a terhesség alatt csökken, a szoptatás alatti periódusban pedig átmenetileg megnőhet a relapszus rizikója (C). Szülés során az SM-betegnél olyan, a fizikális és szülészeti körülményeknek megfelelő szülésvezetés és analgesia alkalmazandó, amely nem okoz félelmet a beteg számára (C).

– A műtéti beavatkozások kapcsán a stressz relatív rizikót jelent a műtéthez képest, ezért fontos a beteg meg-

felelő pszichés támogatása. A műtéti beavatkozáshoz megfelelő anesztézia választható. A felvilágosítás tartalmazza, hogy a relapszus rizikójának növekedése nem ismert (C).

– A fizioterápia célja a mozgás javítása, ezért minden (segédeszközzel vagy anélkül) járóképes SM-betegnek ajánlott (A), akár otthonában, akár ambulanter (A) – részletesen a rehabilitációs fejezetben.

– A rosszul mozgó, kerekesszékekhez kötött betegeknek fokozottan esély van a decubitus kialakulására. Megelőzésére megfelelő ágy- és ülőmatracok javasoltak (A).

– Tájékoztatni kell a betegeket (C), hogy van néhány adat olyan eljárások (például mágneses kezelés, testmaszsázs, tai chi kiegészítő kezelés) SM-ben kedvező hatásáról, amelyeket időnként alkalmaznak, de ezek alkalmazását nem támasztja alá elegendő bizonyíték.

– A National Multiple Sclerosis Society (NMSS) a jelenlegi bizonyítékok és szakértői vélemények alapján a következő ajánlásokat teszi, amelyeket a Sclerosis Multiplex Központok Konzorciuma is támogat:

– Az egészségügyi szolgáltatóknak minden sclerosis multiplexes beteg esetében támogatniuk és népszerűsíteniük kell a testmozgás és az életmód szerinti fizikai aktivitás előnyeit/biztonságosságát.

– Az SM-ben jártas gyógytornász vagy mozgásterapeuta korai értékelése ajánlott az egyénre szabott testmozgási és/vagy életmódbeli fizikai aktivitási terv kialakítása érdekében.

– A társbetegségeket és a tünetek ingadozását figyelembe véve az egészségügyi szolgáltatóknak ≥ 150 perc/hét testmozgásra és/vagy ≥ 150 perc/hét életmód szerinti fizikai aktivitásra kell ösztönözniük.

– Az e célok felé való haladásnak a személy képességei, preferenciái és biztonsága alapján fokozatosnak kell lennie.

– Ha a fogyatékoság fokozódik, és a testmozgás/fizikai aktivitás egyre nagyobb kihívást jelent, a biztonság és megfelelő előírások biztosítása érdekében elengedhetetlen a szakemberekhez való beutalás.

– Ha a fizikai mobilitás nagyon korlátozott, a testmozgást képzett asszisztensnek kell segítenie.

Ajánlott irodalom

Bowling AC, Stewart TM. Dietary supplements and multiple sclerosis. A health professional's guide. New York: Demos Medical Publishing kiadó; 2004.

National Institute for clinical excellence (NHS): Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline 8. November 2003.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline. Multiple sclerosis in adults: management Published: 22 June 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng220

Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. Multiple Sclerosis Journal 2020;26:1459-69. <https://doi.org/10.1177/1352458520915629>

4.2. Gyógyszeres kezelés

4.2.1. Relapszusok kezelése

Sclerosis multiplexben, akut rosszabbodás esetén, glükokortikoidkezelésre a tünetek gyorsabban javulnak (I. szint). A nagy dózisú kortikoszteroidkezelés kedvező hatása hosszú távon nem bizonyított (II. szint). Akut relapszusban nincs különbség a metilprednizolon-, ACTH- és dexamethasone-; az intravénásan vagy orálisan alkalmazott, nagy dózisú metilprednizolon-; az 5, illetve 15 napig tartó metilprednizolon-kezelés hatásában (I. szint). A mellékhatások (arc- és bokaödem, hangulatváltozás) gyakoribbak az ACTH-val kezelt csoportban. A rosszabbodás kezelése intravénás immunglobulinnal – az egyéves utánkövetés eredményei alapján – nem hatásosabb a placebónál, viszont a mellékhatások gyakoribbak (I. szint). Egyetlen vizsgálat (I. szint) szerint a súlyos tünetekkel járó, szteroidkezelésre nem javuló relapszus kezelésében a plazmaferézis valószínűleg kedvező hatású.

Relapszus esetén, ha aktív kezelés mellett döntünk, javasolt a metilprednizolon-kezelést minél hamarabb elkezdni (A). Az opticus neuritisszel járó relapszust is nagy dózisú methylprednisolonnal javasolt kezelni, 500 mg – 1 g/nap dózisban, intravénásan vagy per os, három vagy öt egymást követő napon (A). A fokozatos leépítés kérdésében nincs konszenzus, a nagy dózisú kezelés az ötödik egygrammos adag után hirtelen is abbahagyható. A gyakori (évente több mint három alkalommal történő) vagy elhúzódó (három hétnél hosszabb) kezelést kerülni kell (C). A relapszus nagy dózisú kortikoszteroidkezelésének megkezdése előtt mérlegelni kell a hatás-mellékhatások relatív kockázatát, és figyelembe kell venni, hogy a relapszus során kialakult neurológiai kórjel(ek) spontán is remisszióba kerülhet(nek). Az akut relapszus kezelésében más szer rutinszerű használata nem ajánlott (A).

Ajánlott irodalom

- Beck RW, Cleary PA, Anderson Jr MM, et al. A randomised controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis: the Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:581-8.
- Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001331
- Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics* 2007;4:618-26. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.07.008>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline. Multiple sclerosis in adults: management Published: 22 June 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng220

4.2.2. A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése

A betegség klinikai lefolyása változatos. Első éveiben a relapszáló-remittáló betegek előre kiszámíthatatlan idő-

közökben, gyorsan kialakuló neurológiai tünetekkel járó epizódokat szenvednek el, amelyeket remissziók követnek. Egy beteg átlagosan háromévenként két exacerbációt szenved el, a betegség kezdetekor gyakrabban, évenként két relapszus is előfordulhat. Az idő előrehaladtával a relapszusokból egyre kevésbé lesz teljes a felépülés, és rokkantság kezd kialakulni. A sclerosis multiplexben (SM) szenvedő betegek idegrendszeri károsodása, a rokkantság követésére a Kurtzke nevéhez fűződő Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skálát (Expanded Disability Status Scale, EDSS) használjuk. A neurológus által végzett fizikális vizsgálat során nyolc funkcionális rendszert (motoros rendszer, kisagy, agytörzsi működés, szenzoros, hólyag- és sphincterműködés, látórendszer, pszichés működés, spasticitás) értékelve, a tünetek a súlyosság alapján pontozhatók. Egy nem lineáris tízes skálán szám jelzi a rokkantság súlyosságát 0-tól (normális neurológiai állapot) felpontként emelkedve, egészen 10-ig (halál).

Az SM súlyosságát nemcsak a funkcionális értékelő skálák segítségével mérhetjük, hanem az exacerbációk előfordulásának gyakoriságával (exacerbációs ráta: egy betegcsoport egy év alatt jelentkező exacerbációjából számított, egy betegre eső átlagszám) és súlyosságával is.

A Nemzetközi Sclerosis Multiplex Társaság javaslatára, 1994-ben a sclerosis multiplex funkcionális összetevő teszt (multiple sclerosis functional composite, MSFC) értékelését is bevezették a klinikai vizsgálatokba. A teszt alapján három független klinikai dimenzió mérése javasolt. 1.) Az alsó végtag funkciója: járás, azaz 25 lábnyi (7,62 méter) távolság megtétele időre (timed walk test, TWT); 2.) kézügyesség: kilenc lyuk rúd teszt (9 hole peg test, 9HPT); 3.) kognitív működés: számok összeadása hallás után, azaz meghatározott időközönként, a hallott számok sorrendjében mindig a következő két szomszédos szám összeadása (paced auditory serial addition test, PASAT), három másodperces verzió. Bár az utóbbi években a TWT és a 9HPT egyre jobban elterjedt a klinikai gyakorlatban, a kognitív funkciók mérésére három kérdőívet találtak a legalkalmasabbnak, amelyekből ma a BICAMS összeáll: ezek a „Symbol Digit Modalities Test (SDMT)”, a „Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)” és a „California Verbal Learning Test (CVLT-II)”. Az SDMT az információ feldolgozási sebességét méri: a betegek egy kulcs felhasználásával elvont szimbólumokat párosítanak számokkal, a helyes szimbólum-szám egyezések teljes számát az életkor és az oktatás függvényében értékelik. A BVMT-R a vizuális memóriát méri: ez hat geometriai figura közül három azonnali visszaidézésének a próbája. A CVLT-II teszt egy 16 tételtől álló szólistáról öt szó azonnali visszaidézésének a próbája, ami a verbális memóriát méri. A méréseket évente vagy kétevente javasolt elvégezni.

A depresszió egyszerű mérésére leggyakrabban a „Beck’ Depression Inventory (BDI-II)” önkitöltős kérdőívet használják. A teszten összesen 63 pont érhető el, 13 ponttól szá-

mitjük a depresszió megjelenését. A kóros fáradékonyság értékelését leggyakrabban szintén önkítöltős kérdőívvel, például a „Fatigue Impact Scale (FIS)” segítségével végzik. A FIS három alskálából áll, amelyek a fáradékonyság szociális, fizikai és kognitív aspektusait mérik. Összesen 160 pont érhető el rajta. A határérték változó, leggyakrabban 40 ponttól tekintjük kórosnak az értéket.

Az elsőként bizonyított immunmoduláns interferonkészítmények és a glatiramer-acetát mellett hatékonyabb, eltérő hatásmechanizmusú, adagolású és mellékhatásprofiljával jellemezhető készítményeket is kifejlesztettek, amelyek csökkentik a relapszusok kialakulásának gyakoriságát, a központi idegrendszeri gyulladást, és a rokkantság kialakulását is lassítják. A törzskönyvezés alapjául szolgáló, I. szintű vizsgálatok szerinti javallat bizonyított, olykor azonban az alkalmazási előírások ennél tágabb teret engednek az alkalmazásnak, ezért ezeket az eltéréseket az egyes készítmények leírásánál jelöljük.

Számos vizsgálat szerint progresszív SM-ben a cyclophosphamidnak valószínű (B), a plazmaferézisnek nincs (A), a methotrexatnak és a cyclosporinnak pedig lehetséges (C), hogy van progressziót lassító hatása. A cyclosporinkezelés azonban nefrotoxicitása miatt nem elfogadott. Az azathioprin és az intravénás immunglobulin relapszáló SM-ben valószínűleg (B) csökkenti a relapszusok számát, a progresszióra kifejtett hatásuk azonban nem bizonyított.

Ajánlott irodalom

- Füvesi J. Az Expanded Disability Status Scale használata és a motoros képességek vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben. *Ideggyógy Sz* 2019;72:317-23.
<https://doi.org/10.18071/isz.72.0317>
- Jackson-Koku G. Beck Depression Inventory Occup Med (Lond) 2016;66:174-5.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqv087>
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
<https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
- La Mantia L, Milanese C, Masciolini N, et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons; Ltd. 2004.
- Losonczy E, Bencsik K, Rajda C, Lencses G, Torok M, Vecsei L. Validation of the Fatigue Impact Scale in Hungarian patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res* 2011;20:301-6.
<https://doi.org/10.1007/s11136-010-9749-7>
- Mezei Z, Bereczki D, Racz L, et al. Can a physician predict the clinical response to first-line immunomodulatory treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:465-73.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S36771>
- Mezei Z, Bereczki D, Csiba L, Csépany T. Application of the Multiple Sclerosis Functional Composite in Debrecen. *Ideggyógy Sz* 2005;58:113-8.
- Mezei Z, Bereczki D, Csiba L, Csépany T. Long-term application of the multiple sclerosis functional composite test in Debrecen, Hungary. *Ideggyógy Sz* 2006;59:442-7.
- Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Friczka-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, et al. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015;4:499-504.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.006>

4.2.2.1. INTERFERONOK

Relapszusokkal-remissziókkal járó definitív sclerosis multiplexes betegeken az interferonok csökkentik a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint), az exacerbációk súlyosságát. Az interferon- β -1a mérsékli a progressziót (I. szint). A kezelést ajánlott járóképes (EDSS < 5,5) betegeken, a kezelést megelőző két évben (interferon- β -1a s.c. és interferon- β -1b), illetve három évben (interferon- β -1a i.m.), legalább két shubbal jellemezhető aktivitás esetén (I. szint). A kezelés optimális időtartamát a jelenlegi evidenciák alapján nem lehet meghatározni. Kontrollált vizsgálatok szerint öt éves, nyílt vizsgálatok szerint 10–16 éves kezelés alatt is észlelhető az interferonok relapszuscsökkentő hatása. Az interferonok adásának módja, frekvenciája különbözik. A hatás részben dóziszfüggő: az interferon- β -1b 8 millió NE subcutan másodnaponta, az interferon- β -1a 6 millió NE, illetve 12 millió NE subcutan, hetente háromszor, a pegilált interferon- β -1a 125 μ g subcutan, kéthetente adva hatásos. Az interferon- β -1a hatása nem fokozódik a hetente egyszer intramuscularisan alkalmazott 6 millió NE felett (I. szint).

Az interferon- β -készítmények (CHAMPS, BENEFIT, ETOMS vizsgálatok) a nagy rizikójú CIS-betegcsoportban csökkentik a klinikailag határozott SM kialakulásának valószínűségét, ezért ebben a betegcsoportban már az első tünet jelentkezésekor javasolt a kezelés (I. szint). Relapszusokkal járó, szekunder, progresszív SM-ben az interferonok csökkentik a relapszusok számát, az interferon- β -1b lassítja a betegség progresszióját (ESP-vizsgálat) (I. szint).

Ajánlott a kezelés: ha a beteg képes 10 métert menni segédeszközzel vagy anélkül, legalább két relapszusa volt az elmúlt két évben, vagy ha ugyanezen idő alatt a neurológiai tünetek minimális, de folyamatos progressziója volt észlelhető. Relapszusmentes, szekunder, progresszív SM-ben az interferonok hatása nem bizonyított (NASP-vizsgálat) (I. szint).

Sclerosis multiplexben az interferonkezelést abba kell hagyni, ha

- az interferonok által okozott mellékhatások nem tolerálhatók;
- a kezelés ellenére 12 hónap alatt két vagy több relapszus jelentkezett, vagy jelentős maradványtünetekkel gyógyult;
- szekunder progresszív forma alakult ki, és a folyamatos progresszió hat hónapja fennáll;
- a beteg járásképtelenné vált (EDSS \geq 7,0), és ez az állapot hat hónapnál hosszabb ideje észlelhető.

Mellékhatások: többségük az immunmoduláns hatás következménye. Hőemelkedés, esetleg láz, izomfájdalom, gyengeségérzés, fáradtság, hidegrázás, izzadás, fejfájás, hányinger a kezelés kezdetén, az injekció beadásakor jelentkezik, és további injekciók adásakor is megismétlődhet. Az influenzaszerű tünetek a kezelés

kezdeten alkalmazott dózisredukcióval és/vagy paracetamol, ibuprofen adásával jól kezelhetők. Esetleges társuló szívbetegség esetén az influenzaszerű tünetek a szívműködés szempontjából további megterhelést jelentenek. Alkalmazásuk kezdetén lymphopenia, leukopenia, granulocytopenia és a májenzimek (transzaminázok) átmeneti emelkedése észlelhető. A mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága a kezelés alatt csökken. Interferonok mellett teljes vérkép, illetve a májfunkciók időszakos ellenőrzése ajánlott.

Az interferon- β -1b alkalmazásakor a depresszió mélyülése gyakoribb volt. Az interferonok alkalmazásakor álmatlanság, metrorrhagia, menorrhagia, mérsékelt alopecia is előfordulhat. Nem tudni, hogy a kezelés alatt ritkán előforduló epilepsziás rohamot az SM vagy a kezelés mellékhatásként okozza-e, ezért epilepsziás előzményben a készítmény alkalmazása óvatosságot igényel.

A lokális injekciós reakció, a lokális fájdalom, az erythema, a gyulladás és a bőrnekrózis gyakoribb az interferonok subcutan adásakor (IFN- β -1b, IFN- β -1a), mint intramuscularis alkalmazásuk esetén (IFN- β -1a). Az injekciók autoinjektorral történő adása jelentősen csökkenti a subcutan injekciók lokális szövődmenyét.

Tolerancia, toxicitás: az interferon- β -készítmények fehérjetermészetű anyagok, ezért a szervezet ellenanyagokat termelhet ellenük. II. és III. szintű vizsgálatok szerint az interferon- β -kezelés neutralizáló antitest termelésével társul (A). A neutralizáló antitestek (NA) általában a kezelés megkezdése után 6–24 hónappal jelennek meg a vérsavóban, és idővel a szintjük csökken. Az antitest-pozitivitás gyengíti a kezelés visszaesésekre gyakorolt hatását. Incidenciájuk különbözik, gyakoribb subcutan alkalmazás során (B), (38–47% interferon- β -1b, 12–24% subcutan interferon- β -1a, 5–22% intramuscularis interferon- β -1a-kezelés esetén). Az intramuscularis interferon- β -1a kevésbé immunogén a többi interferon- β -készítményhez képest (A). A betegek egy részében folyamatos kezelés mellett a neutralizáló antitestek eltűnnek; ennek a különbségnek a folyamatosságát nehéz meghatározni (B). Bár a radiológiai és a klinikai paraméterekben mérhető hatás csökkenése valószínűleg kapcsolható a folyamatosan magas titerben (>100–200 NE/ml) mérhető NA-szinthez (B), az American Academy of Neurology szerint még nincs elegendő információ arra vonatkozólag, hogy mikor kell NA-meghatározást végezni, hogy milyen teszttel és hány alkalommal végezzünk, illetve milyen titerszint köthető a hatásosság csökkenéséhez (C). Az európai ajánlás szerint (EFNS ajánlása) a kezelés megkezdése után 12 és 24 hónappal NA-szűrővizsgálatot kell végezni, és pozitív esetben speciális tesztekkel kell a NA szintjét mérni (A). Amennyiben a NA-pozitivitás a három és hat hónap különbséggel ismételt vizsgálattal kimutathatóan folyamatosan fennáll, a kezelést meg kell szakítani (A). Magyarországon nincs lehetőség NA-szűrésre, ám időközben a mindennapi gyakorlatban a

NA-mérés értelmét veszítette, mivel a terápia hatástalansága esetén lehetőség van más gyógyszerre áttérni.

Gyógyszer-interakciók: az interferonok és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztázottak. Kis számú betegcsoporton végzett vizsgálatok szerint biztonságosan kombinálhatók glatiramer-acetáttal, azathioprinnel, cyclophosphammiddal, methotrexattal, mitoxantronnal. Nem befolyásolják az orális fogamzásgátlók hatékonyságát. Fokozott óvatosság szükséges az olyan készítményekkel (például antiepileptikumokkal), amelyek kiürülése nagymértékben függ a máj cytochrom P450 rendszerétől.

Az ellenjavallatok részletes felsorolása az OGYÉI törzskönyvben található. Szakmai szempontok alapján a kezelés nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek az elmúlt három év (intramuscularis interferon- β -1a), illetve két év folyamán kettőnél kevesebb szubjuk volt, illetve akik nem reagálnak megfelelően a kezelésre (ha a mozgáskorlátozottság hat hónapon keresztül folyamatosan progrediál). Primer, progresszív SM-ben, illetve relapszus nélkül zajló, szekunder, progresszív SM-ben az interferonok nem hatásosak. Súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatokkal foglalkozó betegek esetében az interferonok alkalmazása nem biztonságos.

Ajánlott irodalom

- Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon β -1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16(5):588-96. <https://doi.org/10.1177/1352458509360549>
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7):657-65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59(5):679-87. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.5.679>
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon β -1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(1):33-41. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70262-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70262-9)
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon Treatment On conversion to definite Multiple sclerosis (ETOMS): a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04725-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04725-5)
- Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019;19(2):106-14. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002060>
- Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(8):907-12. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.204123>
- Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon β -1b in patients with CIS: 8-Year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;85(11):1183-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306222>

- European Study Group on interferon β -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis *Lancet* 1998;352:1490-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10039-9)
- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Canadian MS Working Group. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci* 2020;47(4):437-55. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/resources/peginterferon-beta-or-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82609017256645>
- IFNB Multiple sclerosis study group, University of British Columbia MS/MRI analysis group. Interferon β -1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1277>
- IFNB Multiple sclerosis study group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.655>
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JG, et al. Intramuscular interferon β -1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301>
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon β -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon β -1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
- Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016;87(10):978-87. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003078>
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al, BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon β -1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61194-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61194-5)
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon β -1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8(11):987-97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70237-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70237-6)
- Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(11):1202-07. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310024>
- Kappos L, Polman C, Freedman MS, et al, on behalf of the BENEFIT Study Group. Interferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT) clinical results. *Mult Scler* 2005;11 (Suppl1):S10.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon β -1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(7):1242-49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d>
- Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon β -1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67(6):944-53. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237994.95410.ce>
- Kinkel RP, Dontchev M, Kollmann C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon β -1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012;69(2):183-90. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.1426>
- Kinkel RP, Kollmann C, O'Connor P, et al. IM interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000200778.65597.ac>
- Komoly S. Javulnak a sclerosis multiplexes betegek életkilátásai: β -1b-interferonnal kezelt betegek 21 éves követése. *Ideggyogy Sz* 2013;66(03-04):143-4.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons- β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD009333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub2>
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Comparative efficacy of interferon β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):1016-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309243>
- La Mantia L, Vacchi L, Ebers G, et al. Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005181. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005181.pub3>
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon β -1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-14. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)
- Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, et al. Long-term outcomes of peginterferon β -1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. *Ther Adv Neurol Dis* 2018;11:1-12. <https://doi.org/10.1177/1756286418791143>
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 μ g or 500 μ g interferon β -1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:889-97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)
- Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon β -1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63(10):1788-95. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000146958.77317.3E>
- Paty DW, Li DK, the UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-667. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.662>
- Plegridy (β -1a peginterferon) alkalmazási előírás, 2020. dec. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_hu.pdf
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized, double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36. Erratum in: *Neurology* 2001;57(6):1146. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1628>
- Reder AT, Oger JF, Kappos L, et al. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(3):294-302. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.11.005>
- Rice GP, Incorvaia B, Munari L, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2001(4):CD002002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002002>
- Rudick RA, Goodkin DE, Jacob LD, et al. Impact of interferon β -1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1997;49(2):358-63. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.2.358>
- Simó M, Iljicsov A. A pegilált interferon- β -1a helye a sclerosis multiplex kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2017;70(11-12):365-8. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0365>
- Soerensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. For the EFNS Task Force on Anti-IFN- β Antibodies in Multiple Sclerosis: Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on Anti-IFN- β Antibodies in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurology* 2005;12:817-27. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01386.x>

4.2.2.2. GLATIRAMER-ACETÁT

Relapszusokkal-remissziókkal járó, definitív sclerosis multiplexes betegekben a glatiramer-acetát (kopolimer-A) az interferonokhoz hasonló mértékben csökkenti a fellépő relapszusok gyakoriságát (A), továbbá MRI-vizsgálatok alapján lehetséges, hogy lassítja a progressziót (C). Nyílt vizsgálatok szerint hatását éveken át kifejti (C). A kezelés megfontolására relapszó-remittáló SM-beteg alkalmas (A). Szekunder progresszív SM-ben nem bizonyított a hatása. Ajánlott járóképes (EDSS < 5,0, azaz 100 métert vagy annál hosszabb távolságot segítség nélkül megtenni képes) betegeknek, a kezelést megelőző két évben legalább két shubbal jellemezhető aktivitás esetén, naponta egyszer 20 mg vagy 18 év felett hetente háromszor 40 mg dózisban, legalább 48 óras különbségekkel, subcutan injekció formájában beadva (I. szint). A relapszuscsökkentő hatás hosszú távon, 15 éves kezelés során is fennáll (III. szint). A Copaxone szoptatás alatt is alkalmazható (C).

Nagy rizikójú CIS-betegcsoportban a glatiramer-acetát (PreCISe) is csökkenti a klinikailag határozott SM kialakulásának valószínűségét, ezért ebben a betegcsoportban már az első tünet jelentkezésekor javasolt a kezelés (I. szint). A primer progrediáló kórformában a szer nem volt hatásos (II. szint).

A kezelés megszakítása javasolt:

- ha a glatiramer-acetát okozta mellékhatások nem tolerálhatók;
- ha 12 hónap alatt két relapszus jelentkezik, vagy jelentős maradványtünetekkel gyógyul;
- ha szekunder progresszív forma alakul ki;
- ha a beteg járásképtelenné (EDSS $\geq 7,0$) válik, és ez az állapot már hat hónapnál hosszabb ideje fennáll.

Mellékhatás: Lokális injekciós reakciók, erythema, beszűrődés, hosszú távon lipoatrophia fordul elő. A szisztémás reakciók – kipirulás, mellkasi szorító fájdalom, dyspnoe, palpitatio és szorongás – előfordulása közvetlenül az injekció beadását követően jelentkezhet, és spontán szűnik, 30 másodperctől 30 percig tarthat, és az injekció ismételt adásakor újra jelentkezhet.

Tolerancia: ritka esetben a szisztémás reakciók nem tolerálhatók.

Gyógyszer-interakciók: a glatiramer-acetát és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztáztak. Kiszámú betegcsoporton végzett vizsgálatok szerint biztonságosan kombinálható interferon- β -val és intravénás immunglobulinnal.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYÉI-törzskönyvben található.

Ajánlott irodalom

Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J* 2012;18:418-24. <https://doi.org/10.1177/1352458510394702>

- Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2015;72:1433-41. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2015.2154>
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. PreCISe study group. 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;374:1503-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61259-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61259-9)
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2013;19:1074-83. <https://doi.org/10.1177/1352458512469695>
- Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. Copaxone Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12:309-20. <https://doi.org/10.1191/135248506ms13180a>
- Ford CC, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Sclerosis* 2010. <https://doi.org/10.1177/1352458509358088>
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III, multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1268>
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler* 2000;6:255-66. <https://doi.org/10.1177/13524585000600407>
- Kahn OA, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:705-13. <https://doi.org/10.1002/ana.23938>
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons- β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD009333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub2>
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Comparative efficacy of interferon β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):1016-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309243>
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon β -1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-14. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)
- Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2004. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004678>
- Wolinsky JS, Narayana P, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;61:14-24. <https://doi.org/10.1002/ana.21079>

4.2.2.3. TERIFLUNOMID

Relapszusokkal-remissziókkal járó, a 2001-es McDonald-kritérium szerinti sclerosis multiplexes betegekben a teriflunomid az interferonokhoz hasonló mértékben,

36%-kal csökkenti a fellépő relapszusok gyakoriságát (A), a 12 hétig fennálló, tartós rokkantság kialakulását (31%-os csökkenés), valamint az MRI-felvételeken látható teljes laesiók volumenét és a gadoliniumhalmozó laesiók számát a placebohoz képest ($p < 0,001$).

A kezelés járóképes (EDSS $\leq 5,5$) betegeken ajánlott, akiknek a kezelést megelőző évben egy, vagy a kezelést megelőző két évben két relapszusuk volt (I. szint), napi egyszeri 14 mg dózisban, orálisan, tablettá formájában.

A teriflunomid klinikailag izolált szindrómában (CIS-betegeken) hatékonyan csökkentette a definitív SM kialakulását (I. szint). A hétéves követésre kiterjesztett vizsgálatok hosszú távon is megerősítették a hatását és biztonságosságát. Gyermekkori RRSM-ben jótékony hatású lehet azáltal, hogy csökkenti a fokális gyulladásoz aktivitás kockázatát (I. szint).

Alkalmazási előírás szerint: az Aubagio RRSM-ben szenvedő felnőttek, továbbá a 10 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

A kezelés megszakítása javasolt: ha a teriflunomidot szedő betegnél bizonyított perifériás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni a teriflunomidkezelés leállítását.

Mellékhatás: az immunszuppresszáns hatás következtében fehérvérsejtszám-, lymphocytaszám-, trombocytaszám-csökkenés, az első három hónapban émelygés, hasmenés, az első hat hónapban májfunkció-emelkedés (SGPT), alopecia jelentkezhet. Mérsékelt vérnyomás-emelkedés, perifériás neuropathia alakulhat ki. A vérnyomást a kezelés első hat hónapjában kéthetente, később nyolchetente; az alanin-aminotranszferáz-szintet (ALT/SGPT), ha a megnövekedett ALT/SGPT érték a normális érték felső határának két-háromszorosa között van, hetente; a vérképet, beleértve a minőségi vérképet és a trombocytaszámot, az első három hónapban havonta, később háromhavonta ellenőrizni kell.

Gyógyszer-interakciók: a teriflunomid és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztáztak. A potens citokrom P450 és a transzporter induktorok, mint például a rifampicin, a carbamazepin, a fenobarbital, a fenitoin és a közönséges orbáncfű, a teriflunomidkezelés alatt óvatosan alkalmazandók. Az interferon- β -ról vagy a glatiramer-acetról való leállítás után közvetlenül, a natalizumabról történő leállítás után legalább három hónapos, a fingolimodról való leállítás után egy-két hónapos kimosási időt követően alkalmazható. A teriflunomidkezelés megszakítását követően, más immunmoduláns terápiára történő váltásnál gyorsított eliminációs eljárást javasolt alkalmazni.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYÉI törskönyvben található. Nem adható hatóanyaggal vagy vívőanyaggal szembeni allergia, súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh „C” stádium) esetén, terhességben, szoptatásban, súlyos immunhiányos állapotban lévő (például AIDS-ben szenvedő) betegeknek, akiknek jelentősen csökkent a csontvelőfunkciójuk, to-

vábbá jelentős anaemia, leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia esetén. Nem javallott súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegeknek a fertőzés gyógyulásáig, dialíziskezelésben részesülő, súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, továbbá súlyos hypoproteinaemiában (például nephrosis-szindrómában) szenvedő betegeknek.

Fogamzóképes nőknek a teriflunomidkezelés alatt és utána is, amíg a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha a teriflunomidkezelésben részesülő nő teherbe szeretne esni, a kezelést le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárást javasolt. Ha nem alkalmaznak gyorsított eliminációs eljárást, a teriflunomid plazmaszintje várhatóan átlagosan nyolc hónapig 0,02 mg/l fölött marad, és néhány beteg esetében akár két év is eltelhet, mire a plazmakoncentráció 0,02 mg/l alá csökken. Gyorsított eliminációs eljárásnál a teriflunomidkezelés leállítása után, az alkalmazási előírásban szereplő protokoll szerint a kimosást colestyraminnal vagy orvosi szénporral kell végezni (colestyramin 3×8 g naponta vagy aktív szén 2×50 g naponta, 11 napig).

Ajánlott irodalom

- Bencsik K, Rózsa C, Vécsei L. Teriflunomid: új orális immunmoduláló kezelés sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2015;68(3-4):79-87.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2012;18(9):1278-89. <https://doi.org/10.1177/1352458512436594>
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-56.
- Comi G, Miller AE, Benamor M, et al. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler* 2020;26(9):1083-92.
- Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:107-15.
- Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, et al. Teriflunomide added to interferon- β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology* 2012;78(23):1877-85. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f7d4>
- Freedman MS, Wolinsky JS, Truffinet P, et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Trans Clin* 2015;1:2055217315618687.
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>
- He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD009882. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>
- Kalincik T, Havrdova EK, Horakova D, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(4):458-68. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319831>
- Kallmann BA, Tiel-Wilck K, Kullmann JS, et al. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419835077. <https://doi.org/10.1177/1756286419835077>

- Laplaud DA, Casey R, Barbin L, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology* 2019;93(7):e635-e646.
- Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(12):381-96. <https://doi.org/10.1177/1756285617722500>
- Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102438. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102438>
- Miller AE, Vermersch P, Kappos L, et al. Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. *Mult Scler Relat Disord* 2019;33:131-8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.014>
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, Placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(10):977-86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70191-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70191-7)
- O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016;86(10):920-30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002441>
- O'Connor P, Li D, Freedman MS, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group, & University of British Columbia MS/MRI Research Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66(6):894-900. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31>
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al & TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2011;365(14):1293-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
- Oh J, O'Connor P. Update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 9:177-90.
- Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2013;19(10):1310-9. <https://doi.org/10.1177/1352458513475723>.

4.2.2.4.1. DIMETIL-FUMARÁT

Relapszusokkal-remissziókkal járó, definitív sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő betegekben a dimetil-fumarát (DMF) csökkenti a betegség aktivitását és a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint, 49%-os csökkenés, $p < 0,0001$). Mérsékli a betegség progresszióját (I. szint, 32%-os csökkenés, $p < 0,003$), valamint az MRI-vizsgálatok alapján csökkenti a betegség aktivitását, a gadolínium-halmozódást, az új vagy megnövekedett T2-laesiókat, valamint az új T1-laesiók számát (I. szint). Hatásosságát két pivotális, III. fázisú klinikai vizsgálatban igazolták (DEFINE, CONFIRM), illetve bizonyították hosszú távon akár 13 éven keresztül (ENDORSE tanulmány végleges eredményei). A dimetil-fumarát hatékonyságát a sclerosis multiplex szekunder progresszív formájában nem ismerjük.

A kezelés járóképes (EDSS $\leq 5,0$) betegeken ajánlott, akiknek a kezelést megelőző évben egy relapszusuk volt, vagy a megelőző hat hétben készült koponya-MRI-felvétel legalább egy gadolíniumhalmozódásos laesio volt látható (I. szint), napi 2×240 mg dózisban, orális tabletta formájában. Az első héten az adagolás naponta 2×120 mg.

Az alkalmazási előírás szerint: a dimetil-fumarát a relapszó-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek, valamint a 13 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére ajánlott.

A kezelés megszakítása javasolt:

- ha a dimetil-fumarát okozta mellékhatások nem tolerálhatók;
- ha terhesség jött létre;
- ha 12 hónap alatt két relapszus jelentkezik, vagy jelentős maradánytünetekkel gyógyul;
- ha szekunder progresszív forma alakul ki;
- ha a beteg jársképtelenné (EDSS > 7) válik, és ez az állapot már hat hónapnál hosszabb ideje fennáll.

Mellékhatás: 15–30 percig tartó kipirulás és hőhullám a gyógyszer bevétele után 30–45 perccel. 325 mg (vagy azzal egyenértékű) acetilszalicilsav négy napon át alkalmazva (30 perccel a DMF beadása előtt) csökkentheti a kipirulás gyakoriságát és súlyosságát. Gastrointestinális események: hasmenés, hányinger, felső hasi fájdalom, hasi fájdalom, hányás, emésztési zavar, legtöbbször az első hónapban, időszakosan a kezelés folyamán. A dimetil-fumarát étellel történő bevétele vagy adagjának napi kétszer 120 mg-ra történő, átmeneti (legfeljebb egy hónapig tartó) csökkentése javíthatja a tolerálhatóságot. Az átlagos lymphocytaszám csökkenhet a normális tartományon belül. Májfunkció: a normális érték felső határának háromszorosa vagy az afeletti ALT- és AST-szint ritka. Proteinuria előfordulhat, a vizeletben lévő ketonok mennyisége megemelkedhet. Az idősebb életkor, a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos lymphopenia növeli a dimetil-fumarát-kezeléssel összefüggő PML kockázatát, amely ritka, 0,02/1000.

Monitorozás: 6–12 havonta vérkép, májfunctió (például ALT, AST) vizsgálatok, vesefunkció (kreatinin, vér-urea-nitrogén, vizeletvizsgálat).

Gyógyszer-interakciók: a nefrotikus gyógyszerekkel (például aminoglikozidok, diuretikumok, nem szteroid gyulladáscsökkentők, lítium) folytatott egyidejű kezelés megnövelheti a vesében jelentkező mellékhatások (például a proteinuria) kialakulásának kockázatát. Az erős alkoholos italok nagy mennyiségű fogyasztása megnövelheti az emésztőrendszeri mellékhatások gyakoriságát. A nem hormonális fogamzásgátló módszerek előnyben részesítendőek.

Ellenjavallat: a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Adás terhességben és szoptatás alatt nem javasolt.

Ajánlott irodalom

- Blair HA. Dimethyl fumarate: A review in relapsing-remitting MS. *Drugs* 2019;79(18):1965-76. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01229-3>. PMID: 31784875.
- Borrelli S, Mathias A, Goff GL, et al. Delayed and recurrent dimethyl fumarate induced-lymphopenia in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;63:103887. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103887>.

- Dello Russo C, Scott KA, Pirmohamed M.* Dimethyl fumarate induced lymphopenia in multiple sclerosis: A review of the literature. *Pharmacol Ther* 2021;219:107710. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107710>.
- Fernández Ó, Giovannoni G, Fox RJ, et al.* Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis in prior interferon users: An integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clin Ther* 2017;39(8):1671-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.06.012>.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al & CONFIRM Study Investigators.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367(12):1087-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokhtachouk O, et al.* Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: final ENDORSE study results. *Mult Scler* 2022;28(5):801-16. <https://doi.org/10.1177/13524585211037909>.
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al.* Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420915005. <https://doi.org/10.1177/1756286420915005>. Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420968357. PMID: 32426039; PMCID: PMC7222239.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al & DEFINE Study Investigators.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2012;367(12):1098-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, et al.* Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 2017;24(5):726-33. <https://doi.org/10.1111/ene.13272>.
- Jordan AL, Yang J, Fisher CJ, et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2022;28(1):7-15. <https://doi.org/10.1177/1352458520949158>.
- Liang G, Chai J, Ng HS, et al.* Safety of dimethyl fumarate for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102566. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102566>.
- Lucchini M, Prosperini L, Buscarinu MC, et al.* Predictors of lymphocyte count recovery after dimethyl fumarate-induced lymphopenia in people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2021;268(6):2238-45. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10412-0>.
- Matolcsi, J, Rózsa C.* Bővülő terápiás spektrum relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben: dimetil-fumarát. *Ideggyogy Sz* 2015;68(1-2):7-14.
- Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, et al CONFIRM study investigators.* Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015;84(11):1145-52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001360>.
- Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen, J et al.* 2018; Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev* 17(12):1240-50. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.001>.
- Nakamura K, Mokhtachouk O, Arnold DL, et al.* Effects of Dimethyl Fumarate on Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. *Front Neurol* 2022;13:809273. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.809273>.
- Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al.* Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Int J MS Care* 2015;17(5):236-43. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-069>.
- Sheikh SI, et al.* Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with and without aspirin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2013;35(10):1582-94.
- Sheikh SI, Nestorov I, Russell H, et al.* Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with

and without aspirin in healthy volunteers. *Clinical therapeutics* 2013;35(10):1582-94.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.08.009>

Tecfidera [dimetil-fumarát] alkalmazási előírás www.ogyi.hu

4.2.2.4.2. Diroximel-fumarát

Második generációs fumarátkészítmény, amelynek aktív metabolitja, a monometil-fumarát azonos a dimetil-fumaráttal, de a gyomor-bél rendszeri mellékhatásokért felelős melléktermékből DRF esetében kilencszer kevesebb keletkezik, mint DMF esetében. A gastrointestinalis hatások csökkenése miatt jobban tolerálható (I. szint), és javítja az életminőséget, hatása megegyezik a DMF-fel (I. szint). Javallata, monitorozása a DMF-ével azonos.

Ajánlott irodalom

- Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A, LaGanke C, Arnold DL, Obradovic D, et al.* Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler* 2020;26(13):1729-39. <https://doi.org/10.1177/1352458519881761>
- Wundes A, Wray S, Gold R, Singer BA, Jasinska E, Ziemssen T, et al.* Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1756286421993999. <https://doi.org/10.1177/1756286421993999>
- Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, Jasinska E, Freedman MS, Lembo AJ, et al.* Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs* 2020;34(2):185-96. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00700-0>

4.2.2.5. ALEMTUZUMAB

Relapszusokkal-remissziókkal járó, definitív sclerosis multiplexes betegek esetén az alemtuzumab csökkenti a betegség aktivitását (I. szint A), továbbá markánsan csökkenti a relapszusok gyakoriságát (I. szint A – CARE-MS I, II, CAMMS223 vizsgálat, 61%-kal csökkent a súlyos relapszusok száma, $p=0,0056$ az IFNB-1a-val összehasonlítva). Mérsékli a progressziót, a betegség súlyosságát (I. szint A, $p=0,0001$), valamint az MRI-felvételen látható T2, fokozott jelintenzitású laesiók és a gadolinium-halmozódó laesiók számát az IFNB-1a-val összehasonlítva ($p < 0,0001$), és kedvező hatása kilenc év után is fennáll (IV. szint). A relapszusráta csökkentésében hatásosabb az interferon- β -1a-nál és a fingolimodnál, viszont kevésbé hatásos, mint a natalizumab (IV. szint). A vizsgálatok alapján a kezelés a relapszáló-remittáló, aktív sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő, felnőtt betegek számára ajánlott. Terápiáiban betegeknél (akik a kortikoszteroidon kívül még semmilyen immunmoduláns készítmény

nem kaptak) legalább két relapszus az előző két évben, illetve legalább egy relapszus a β -interferonnal vagy glatiramer-acetáttal történő kezelés alatt, miután a beteg már legalább hat hónapja kapta a gyógyszert.

Az alkalmazási előírás szerint ajánlott önmagában alkalmazva, nagyon aktív, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtteknek,

- ha a betegség nagyon aktív, annak ellenére, hogy a páciens már legalább egy másik betegségmódosító terápiával végzett teljes és megfelelő kezelésben részesült, vagy

- gyorsan súlyosbodó, súlyos relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben, ami a definíció szerint egy éven belül két vagy több, funkcióvesztést okozó relapszust jelent, és egy vagy több gadolíniumhalmozó laesio megjelenését az agyi MR-en, vagy a T2-laesiók számának szignifikáns emelkedését a korábbi MR-felvételhez képest.

Adagolása: 12 mg/nap, intravénás infúzióban beadva, két kezdeti kezelési cikluson keresztül, és amennyiben szükséges, legfeljebb még két további kezelési ciklusban. Első kezelési ciklus: 12 mg/nap öt egymást követő napon (teljes dózis: 60 mg). Második kezelési ciklus: 12 mg/nap három egymást követő napon (teljes dózis: 36 mg), amit 12 hónappal az első kezelési ciklus után adnak be.

Kezelés előtti teendők:

- fertőzések kizárása (aktív vagy inaktív /látens/ tuberculosisfertőzés);

- antitest-negatív betegek esetében Varicella-zoster vírus (VZV) elleni vakcináció fontolása;

- vérép, vese- és pajzsmirigyfunkciók, vizeletvizsgálat mikroszkópos haematuria irányában;

- minden kezelési ciklus első három napján 1000 mg metilprednizolon;

- antihisztamin- és/vagy antipiretikumkezelés;

- herpeszfertőzés elleni orális profilaxis minden kezelési ciklus első napján megkezdve, az alemtuzumabkezelés után még legalább egy hónapig. Naponta kétszer 200 mg aciklovir, illetve ezzel egyenértékű profilaxis.

Az alemtuzumabinfúzió beadása közbeni és az azt követő teendők:

- két óra obszerváció: infúzióval kapcsolatos reakciók megfigyelése (allergia, kiütés, láz, fejfájás, a meglévő tünetek átmeneti, pár óráig tartó rosszabbodása, influenza-szerű tünetek);

- súlyos reakció esetén az intravénás infúzió azonnali leállítás;

- az esetleges anaphylaxia, illetve a súlyos reakciók kezeléséhez szükséges személyi és tárgyi feltételek biztosítása;

- havonta vérép, vizelet (protein), vesefunkciók és mikroszkópos vizeletvizsgálat; háromhavonta, a kezelés alatt és annak befejezése után még 48 hónapig, a pajzsmirigyfunkciók (TSH) ellenőrzése, amiről a beteget a kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell!

Mellékhatások:

- autoimmun betegségek: immunmediált thrombocytopeniás purpura (ITP), általában 14–36 hónappal az első expozíció után, pajzsmirigybetegségek (Basedow-kór, hyperthyreosis és hypothyreosis, autoimmun thyreoiditis és struma) az első infúziótól számított 48 hónapon belül, nephropathiák (a szérum kreatininszintjének emelkedése, haematuria és/vagy proteinuria) az alemtuzumab utolsó beadásától számított 39 hónapon belül;

- fertőzésre való hajlam, okkult fertőzések fellángolása;

- infúzióval kapcsolatos reakciók: kiütés, fejfájás, pyrexia, légúti fertőzések, a meglévő tünetek átmeneti, pár órás rosszabbodása;

- vérképzőszervi zavarok: cytopeniák;

- tachycardia.

Gyógyszerkölcsonhatások: az alemtuzumab és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztáztak.

Ellenjavallat:

- a készítmény hatóanyagával vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység;

- humán immunhiányos vírus (HIV) fertőzés;

- nem jól kontrollált magas vérnyomás betegség, stroke utáni állapot, myocardialis infarktusz, angina pectoris vagy az agyi erek disszekciója, ismert coagulopathia, thrombocytaaggregáció-gátló terápia és antikoagulálás, valamint SM-en kívül más, ismert autoimmun betegség;

- az alemtuzumabmal történő kezelési ciklus alatt és utána is még legalább négy hónapig a fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és a szoptatást fel kell függeszteniük. Lásd részletesen a Terhesség fejezetben.

Ajánlott irodalom

Biernacki T, Bencsik K, Kincses TZ, et al. Terápiás algoritmus változása sclerosis multiplexben két esettanulmány alapján. *Ideggyogy Sz* 2017;70:381-7.

<https://doi.org/10.18071/isz.70.0381>

Biernacki T, Bencsik K, Sandi D, et al. Alemtuzumab terápia. *Ideggyogy Sz* 2017;70:371-80.

<https://doi.org/10.18071/isz.70.0371>

Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon β -1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359(17):1786-801.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon β 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2012;380(9856):1819-28.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2012. 380(9856):1829-39.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)

Haghikia A, Dendrou C A, Schneider R, et al. Severe B-cell-mediated cns disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol* 2017;16(2):104-6.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30382-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30382-9)

Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I

- 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology* 2017;89(11):1107-16.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004313>
- Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes* 2019;12(1):497.
<https://doi.org/10.1186/s13104-019-4507-6>
- Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard TM. *Listeria monocytogenes* infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurology* 2017;17(1):2015-8.
<https://doi.org/10.1186/s12883-017-0848-8>
- Illés Z, Sejbaek T S, Csépanyi T. Alemtuzumab: egy új terápia előnyei és kihívásai sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2015;68(5-6):155-65.
<https://doi.org/10.18071/isz.68.0155>
- Kalincik T, Brown JW, Robertson W, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon β in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017;16(4):271-81.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30007-8)
- McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:872-6.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35215>
- Mike A, Kincses TZ, Vécsei L. Mágnesesrezonancia-képpalkotás alemtuzumabes teriflunomidkezelés során. *Ideggyogy Sz* 2017;70(1-2):15-24.
<https://doi.org/10.18071/isz.70.0015>
- Riera R, Porfirio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4): CD011203.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>
- Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020;9(18):1255-74.
<https://doi.org/10.2217/ce-2020-0122>
- Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol* 2020;267(11):3343-53.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09983-1>
- Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler* 2019;25(12):1605-17.
<https://doi.org/10.1177/1352458518796675>
- Zhang J, Shi S, Zang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon β 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11(11):10-3.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>
- Zhukovsky C, Sandgren S, Silfverberg T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(2):189-94.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323992>
- Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs* 2020;34(9):973-88.
<https://doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x>

4.2.2.6. NATALIZUMAB

Relapszusokkal-remissziókkal járó, definitív sclerosis multiplexes betegek esetén a natalizumab csökkenti a betegség aktivitását (I. szint A), és markánsan csökkenti a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint A, AFFIRM vizsgálat, 68%-kal csökkent a placebohoz képest, $p < 0,001$). Mérsékli a progressziót, a betegség súlyosságát (I. szint A, 42% rizikócsökkenés, $p < 0,001$ a 12 hétig fennálló, tartós rokkantság kialakulásában), valamint az MRI-felvételen látható T2, fokozott jelintenzitá-

sú laesiók (83%-kal) és a gadolíniumhalmozó laesiók számát (92%-kal) a placebohoz képest ($p < 0,001$). A rokkantság progressziójának és a relapszusok számának csökkentése a nagyon aktív betegségben szenvedő RRSM-betegeknél is hatékony (I. szint A).

Más immunmoduláns készítményekkel összehasonlítva, a natalizumab relapszuscsökkentő hatása hasonló az alemtuzumabéhoz (C), illetve hatékonyabb, mint a fingolimod (C). A natalizumab a rokkantságból való felépülés lehetővé tételében jobbnak tűnik az alemtuzumabnál (C). Szekunder progresszív sclerosis multiplexben mérsékli a kéz funkciócsökkenését, de nem hat a rokkantság előrehaladására (B).

Indikáció: a natalizumab betegségmódosító kezelésként, önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remitáló sclerosis multiplex kezelésére a következő betegcsoportokban:

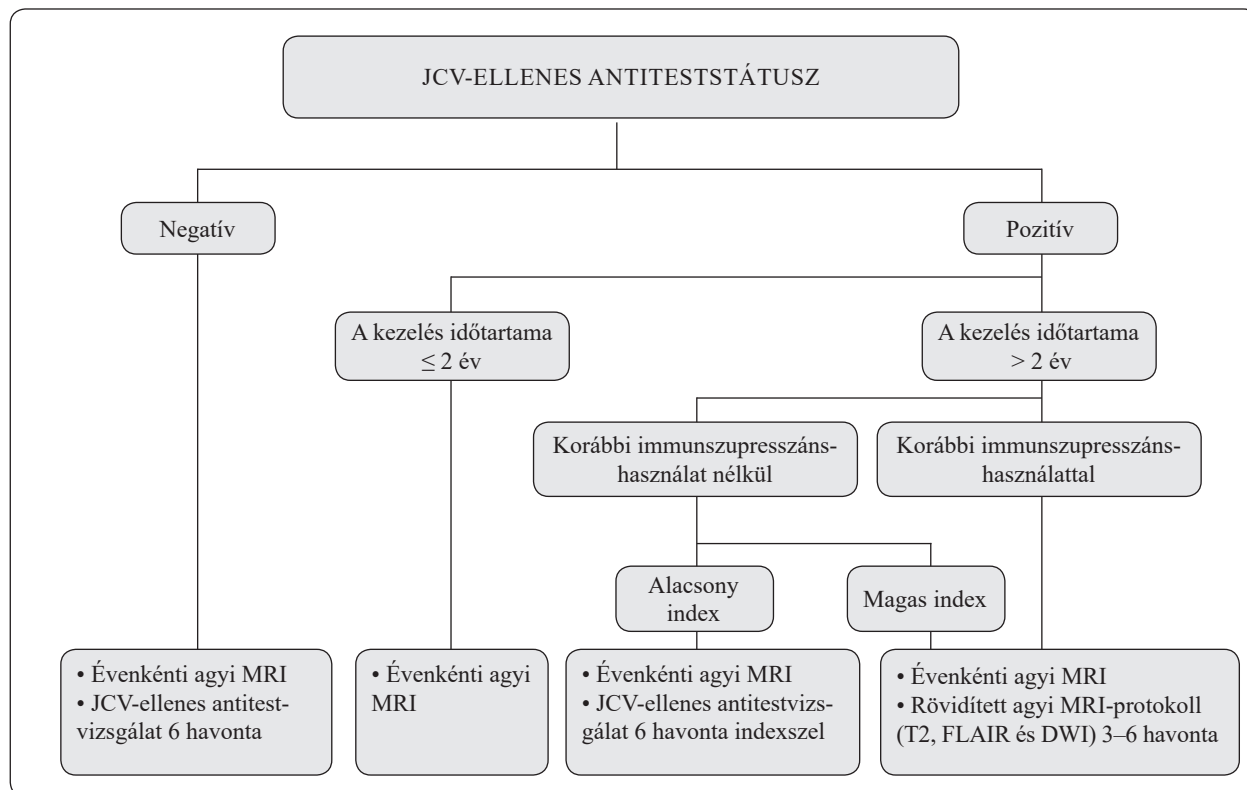
- 18 éves vagy annál idősebb felnőtt betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelően lefolytatott betegségmódosító kezelés (DMT) ellenére nagyon aktív a betegség. Azoknál a betegeknél, akiknél az előző év során a kezelés alatt legalább egy kortikoszteroidkezelést igénylő, a shub nemzetközileg elfogadott definícióját kimerítő relapszussal, és a koponya mágneses rezonanciás (MRI) felvételén legalább kilenc, T2 hiperintenzív laesióval vagy legalább egy, gadolíniumdúsulással járó laesióval jellemezhető a betegség aktivitása, vagy akik a kezelés mellékhatásait nem tolerálják;

- 18 éves vagy annál idősebb, terápianaiiv betegeknél, akiknél kezdettől nagyon aktív lefolyású a betegség, azaz a kezelés megkezdését megelőző egy évben minimum két, funkcióvesztést okozó relapszusuk volt (a fenti kritériumok szerint), valamint a koponya- és/vagy gerinc-MR-felvételen legalább egy kontrasztanyag-halmozó laesio vagy szignifikáns T2-laesio-volumennövekedés igazolható az előzetesen készült MR felvételhez képest.

Adagolása: négyhetente 300 mg dózisban, intravénásan (I. szint A), illetve négyhetente 300 mg dózisban, subcutan (II. szint, B REFINE study) injekció formájában (két, egyenként 150 mg natalizumabot tartalmazó injekció) is adagolható. Más immunmoduláló gyógyszerrel nem kombinálható (kivétel: shubok esetén szteroid-lökésterápia adható).

Mellékhatások: enyhe lefolyásúak, például fejfájás, fáradékonyság, húgyúti fertőzés, ízületi fájdalom. Alacsony a hyperszenzitivitási reakciók (1,1%) és alacsony kockázatú a depresszió és más rosszindulatú betegségek előfordulása. Natalizumabbal kezelt betegekben megnő a PML kialakulásának rizikója.

A natalizumabkezelés abbahagyásának farmakodinámiai hatása (például emelkedett lymphocytaszám) az utolsó dózist követően körülbelül 12 hétig érvényesül, a betegség tüneteinek fokozott megjelenése várható (III. szint). Ennek elkerülése céljából, terápiaváltás esetén az új készítményt hat hét kimosást követően lehet indítani (C).



2. ábra. A JCV-ellenes antiteststátusz monitorozása

Mellékhatás-monitorozás: az infúzió/injekció okozta reakciók, köztük a túlérzékenység jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében a betegeket az infúzió vagy a szubkután injekció beadása közben és azt követően egy órán át megfigyelés alatt kell tartani.

PML-rizikó csökkentése: a natalizumab alkalmazásakor PML-kockázatbecslést kell végezni. A kezelés előnyét és a PML kockázatát egyénileg szükséges mérlegelni, és a beteggel is ismertetni kell. Az alábbi tényezők összefüggésbe hozhatók a PML kockázatának növekedésével:

- JC-vírus elleni antitestek jelenléte;
- a kezelés időtartama, különösen két éven túl;
- natalizumabkezelés előtti immunoszuppresszív terápia.

A kockázat megítélésében a JC-vírus elleni antitestek vizsgálata egy speciális assay (az úgynevezett STRATIFY JCV Dx SELECT assay) értékelésével segít. A PML kockázata igen alacsony, ha nem mutathatók ki JCV-antitestek. A kockázat alacsony, ha az indexérték 0,9 vagy alacsonyabb, és 1,5 felett jelentősen megnő olyan betegek esetén, akik már több, mint két éve kapják a készítményt. A STRATIFY JCVTM teszt minden SM-centrumban elérhető.

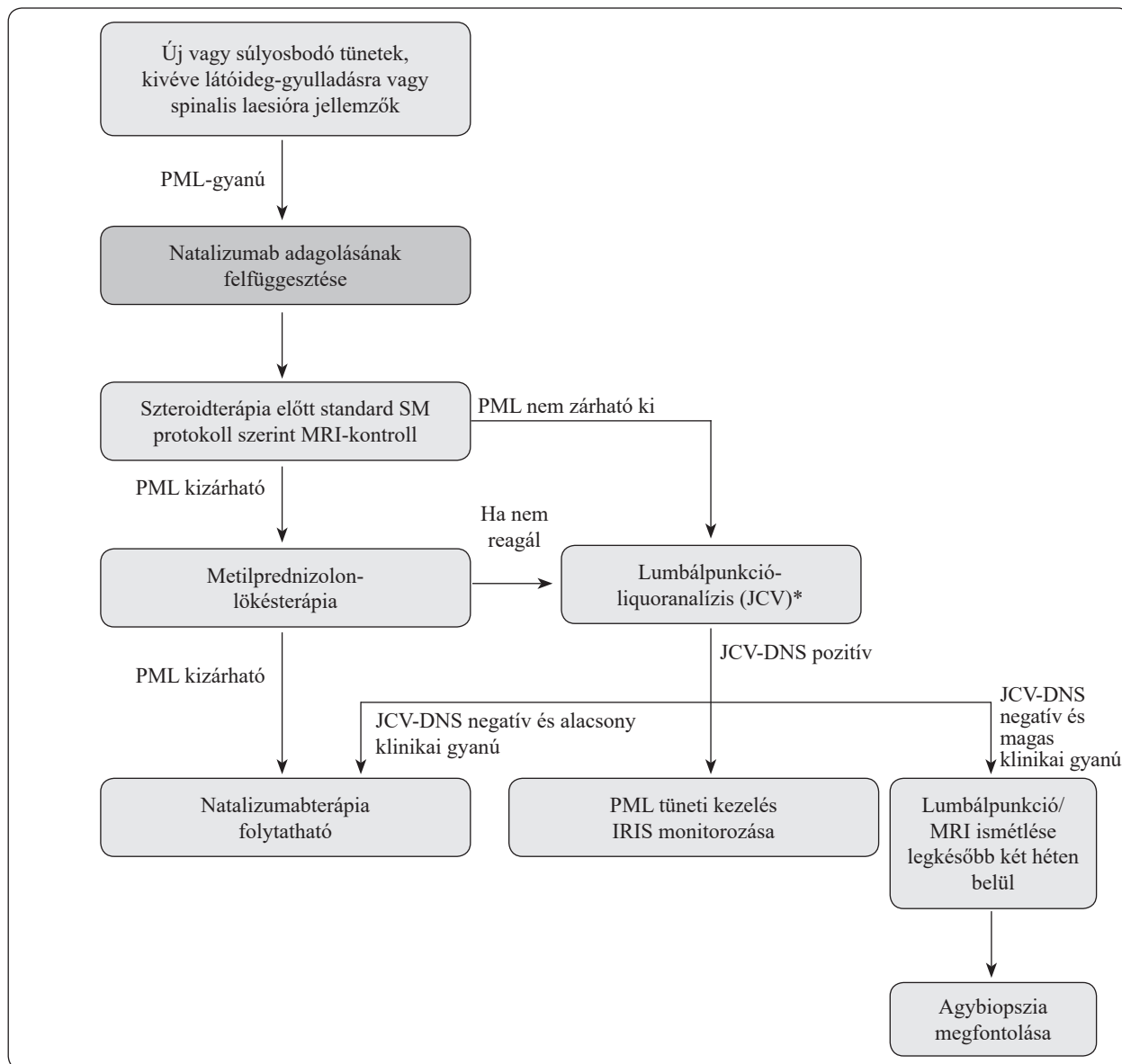
A szérumban megjelenő, JCV-ellenes antitest vizsgálata a terápia megkezdése előtt, vagy a gyógyszert kapó, ismeretlen antiteststátuszú betegek esetében ajánlott. Azokat a betegeket, akik a JCV-ellenes antitest kapcsán

negatív vagy alacsony indexértékkel rendelkeznek, a két-éves kezelési időtartamot követően hathavonta ismételt meg kell vizsgálni, és az eredményt velük is ismertetni kell. Szerokonverzió (a teszt pozitívvá válása) esetén, a beteg tájékoztatását követően az ő ismételt beleegyezése is szükséges a kezelés folytatásához.

Azokat a betegeket, akiknél a JCV-ellenes antitest vizsgálata bármikor pozitív eredményt ad, úgy kell tekinteni, hogy a PML kialakulása szempontjából fokozott kockázatnak vannak kitéve, függetlenül a korábbi vagy a későbbi antitestvizsgálatok eredményeitől. JCV-negatív betegeknél évente, a PML nagy kockázatának kitétt betegeknél (akik több mint két éve kapják a kezelést és JCV-ellenes antitestpozitívak) három-hat havonta szükséges kontroll-MR-vizsgálatot végezni (2. ábra).

Magas PML-rizikóval jellemezhető betegeknél, JCV-pozitivitás esetén, az infúzió beadása előtt neurológiai kontrollvizsgálat szükséges. A kognitív működés vizsgálata, Symbol Digit Modalities Test (SDMT) és MS Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) minden vizitnél ajánlott. JCV-negatív esetben három-hat havonta neurológiai kontroll, félévente EDSS és évente SDMT felvétele javasolt.

A betegek rendszeres ellenőrzése SM-centrumban indokolt, hogy az esetleges PML-re gyanús jeleket időben felfedezzék, és a szükséges kiegészítő vizsgálatokat (MRI és liquorvizsgálat) elvégezzék.



3. ábra. Algoritmus natalizumabkezelés során új neurológiai tünetek jelentkezésekor

*PML-gyanú, liquorból JCV-meghatározás szükségessége esetén sürgős értesítés: Biogen Idec +36703707461.
JCV-meghatározás: <https://stratifyjcv.unilabsweb.com>

– A PML nem gyógyítható, a plazmaferézis nem segíti a felépülést (III. szint, C ajánlás).

– A PML kialakulásakor alkalmazott plazmaferéziskezelés mellett az immunkompetencia helyreállítása olykor súlyos autoimmun reakcióval (IRIS) jár, amelynek mérséklése nagy dózisú kortikoszteroid- és azt követően folytatott, fenntartó kortikoszteroidterápiával mérsékelhető.

– Esetleírások szerint a maraviroc eredményes lehet (C) a PML-túlélésben, az IRIS kivédésében.

A fentieknek megfelelően a natalizumabterápia mellett kialakuló PML-fertőzés kezelése nagyfokú szakmai kompetenciát igényel, ezért kezelése az SM-központ SM-specialistájának irányításával indokolt.

Hosszabb kezelések közti időtartam alkalmazása: a JCV-ellenes antitest-pozitív betegeknél a natalizumab adagjainak beadása között eltelt időtartam növelésével (adagolás négy helyett átlagosan körülbelül hathetente), intravénás alkalmazás esetén a PML kockázata alacsonyabb az engedélyezett adagolási gyakoriságnál tapasztalható viszonyítva (III. szint C).

Tolerancia, toxicitás: natalizumab elleni antitestek a betegek kilenc százalékánál jelennek meg, és hat százalékuknál tartósan meg is maradnak (I. szint). Az állandósult antitest-pozitivitás csökkenti a hatékonyságot, és az infúzióhoz kapcsolódó mellékhatások, valamint a túlérzékenységi reakciók fokozott előfordulását okozhatja.

Az antitest-pozitivitás a terápia első három hónapjában alakul ki. Hiperszenzitivitást a kezelt betegek négy százalékában figyeltek meg (I. szint). Natalizumab elleni antitest-pozitív betegeknél, igazolt allergiás reakció fellépte után, anaphylaxiás sokk veszélye miatt natalizumab infúzió többé nem adható. A terápia első három hónapjában, allergiás reakció jelentkezésekor a natalizumab elleni antitestvizsgálatot el kell végezni.

Gyógyszerkölcsonhatások: egyéb immunuszuppresszív, illetve kemoterápiás készítménnyel együtt adva nőhet az injekciók rizikója.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYÉI törzskönyvben található. Nem javasolt

- más DMT-készítménnyel kombinációs kezelésben; natalizumabval vagy bármely vívőanyaggal szembeni túlérzékenység esetén (4%);
- azoknál, akiknél nagyobb a kockázat opportunista fertőzésekre;
- immunuszuppresszív kezelésből következően immunhiányos állapotúaknál (mitoxantron, ciklofoszfamid);
- akiknél PML vagy opportunista fertőzés alakult ki;
- ismert, aktív, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedőknél, kivéve azok, akiknek basaliómájuk van;
- túlérzékenységi reakció, perzisztáló natalizumabellenes antitestek jelenléte, valamint jelentős májkárosodás esetén.

65 éves kor felett nem állnak rendelkezésre adatok.

Kezelés felfüggesztése:

- a kezelést fel kell függeszteni, ha PML-re utaló tünetek jelennek meg, amíg annak kockázatát ki nem zárják;
- ha natalizumab okozta túlérzékenység lép fel;
- terhesség tervezése során a döntés egyéni, a betegség aktivitása függvényében a kezelés folytatása mérlegelhető. A fogamzást követő felfüggesztés után, a terhesség alatt megnő a relapszus kockázata;
- ha szekunder progresszív kórforma alakult ki.

A kezelés leállítását követően mérlegelni kell a potenciálisan előforduló „rebound” reakció lehetőségét. A natalizumab abbahagyása esetén, ha a betegek pozitív JCV-indexszel rendelkeznek, vagy egy új gyógyszer megkezdése előtt, háromhavi időközönként, legalább hat hónapig agyi MRI-monitorozás ajánlatos, annak érdekében, hogy a látens PML-eset ne lehessen az új terápiának tulajdonítani.

Terhesség, szoptatás: a natalizumabexpozíció nem befolyásolja a terhesség kimenetelét (C). A gyógyszerrel összefüggő, jellegzetes születési rendellenességre nincs bizonyíték (C). A terhességük során natalizumabnak kitett nők újszülöttjeinél javasolt a thrombocytaszám monitorozása. A natalizumab alacsony koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe. Az alkalmazási előírás szerint a natalizumab alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. Részletesen lásd a Terhesség fejezetben.

Vaksináció: natalizumabkezelés alatt az élő, attenuált vagy élő kórokozókat tartalmazó oltóanyagok alkalmazá-

sa nem javasolt (B). Amennyiben a natalizumabkezelés ideje alatt ilyen oltás beadása válik szükségessé, oltási szakértővel vegyék fel a kapcsolatot.

Ajánlott irodalom

- Cettomai D, McArthur JC.* Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009;66:255-8.
- Cortese I, Reich DS, Nath A.* Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021;17:37-51. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00427-y>.
- Csépany T.* A natalizumab kezelés újraindítása és hosszútávú biztonságossága, hatékonysága sclerosis multiplexben a STRATA vizsgálatban. *Ideggyogy Sz* 2014;67(7-8):277-9.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al.* The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-3.
- Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, et al.* Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006;67:884-6.
- Foley J, Defer G, et al.* Primary result of NOVA: a randomized controlled study of the efficacy of 6 week dosing of natalizumab versus continued 4-week treatment for multiple sclerosis. Presented at European Committee for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS) 2021, October 13th-October 15th, 2021; virtual.
- Gombos B, Iljicsov A, Barsi P, et al.* Natalizumabkezeléssel szerzett tapasztalataink a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján. *Ideggyogy Sz* 2017;70(5-6):185-91. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0185>
- Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al.* Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;71:766-73.
- Harel A, Horng S, Gustafson T, Ramineni A, Farber RS, Fabian M.* Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Journal of Neuro Virology* 2018;24:652-5. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0657-x>
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-60.
- Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, et al.* Allergic and nonallergic infusion reactions during natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2008;65:656-8.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I.* Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16:925-33. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30282-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30282-X).
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al.* AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256:405-15.
- Iaffaldano P, D'Onglia M, Trojano M.* Safety profile of Tysabri: international risk management plan. *Neurol Sci* 2009;30(Suppl 2):S159-62. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0148-1>.
- Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al.* Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2015;77:425-35. <https://doi.org/10.1002/ana.24339>.
- Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al.* Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon β in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology* 2017;16:271-81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30007-8).
- Karácsony M, Bencsik K, Vécsei L.* Natalizumabterápia. *Ideggyogy Sz* 2013;67:220-8.

- Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al.* Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402-9.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d>.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL.* Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon β -1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa051782>.
- Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, et al.* Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies. *Arch Neurol* 2007;64:1331-3.
<https://doi.org/10.1001/archneur.64.9.1331>.
- Langer-Gould A, Atlas S.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa051847>.
- Merő G, Móser J, Liptai Z, Diószeghy P, Bessenyei M, Csépanyi T.* Effective therapy in highly active pediatric multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2021;74:413-24.
<https://doi.org/10.18071/isz.74.0413>.
- Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M, Vosoughi R.* Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update *Mult Scler Relat Disord* 2022;65:103995.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103995>.
- Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB.* Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:647-8.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc0706103>.
- Perneczky J, Sellner J.* Natalizumab extended-interval dosing in multiple sclerosis to mitigate progressive multifocal leukoencephalopathy risk: initial study evidence and real-world experience. *J Cent Nerv Syst Dis* 2022;14:11795735221135485.
<https://doi.org/10.1177/11795735221135485>.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al, AFFIRM Investigators.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>.
- Putzki N, Yaldizli O, Bühler R, et al.* natalizumab reduces clinical and mri activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: Results from a multicenter study in Switzerland. *Eur Neurol* 2010;63:101-6.
<https://doi.org/10.1159/000276400>.
- Rácz L, Berényi E, Barsi P, Bernáth D, Csépanyi T.* Előnyös a másodvonalbeli immunmodulálás kezelés sclerosis multiplexben? *Ideggyogy Sz* 2017;70:275-83.
<https://doi.org/10.18071/isz.70.0275>
- Rajda C, Bencsik K, Vécsei L; Magyarországi Sclerosis Multiplex Centrumok Orvosi Tanácsadó Testület tagjai.* A natalizumab alkalmazása sclerosis multiplexben. *Ideggyogy Sz* 2008;61:204-8.
- Rinaldi F, Perini P, Calabrese M, et al.* Severe relapses after the first infusion of natalizumab in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1359-62.
<https://doi.org/10.1177/1352458509107011>.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al, SENTINEL Investigators.* Natalizumab plus interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>.
- Sharmin S, Lefort M, Andersen JB, Leray E, Horakova D, Havrdova EK, et al.* Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a subgroup analysis from three international cohorts. *CNS drugs* 2021;35:1217-32.
<https://doi.org/10.1007/s40263-021-00860-7>.
- Simó M.* A natalizumab kezelés hatékonysága és biztonságossága sclerosis multiplexben – A TOP (Tysabri Observational Program) vizsgálat első öt éves adatainak ismertetése. *Ideggyogy Sz* 2014;67(5-6):211-2.
- Spelman T, Horakova D, Ozakbas S, Alroughani R, Onofrij M, Kalincik T, et al.* Switching to natalizumab or fingolimod in multiple sclerosis: Comparative effectiveness and effect of pre-switch disease activity *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022;104477.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104477>.
- Stive O, Cravens PD, Frohman EM, et al.* Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009;72:396-401.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327341.89587.76>.
- Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al.* A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27:2240-53.
<https://doi.org/10.1177/13524585211003020>.
- Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F.* Postwithdrawal rebound increase in T2 lesion activity in natalizumab treated MS patients. *Neurology* 2008;70:1150-1.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265393.03231.e5>.
- Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al.* Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a systematic review. *Cureus* 2021;13:e14764.
<https://doi.org/10.7759/cureus.14764>.
- Wenning W, Haghikia A, Laubenberg J, et al.* Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009;361:1075-80.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810257>.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkwitsch C, et al.* Evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2006;355:924-33.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa054693>.

4.2.2.7. S1P-RECEPTOR-MODULÁTOROK

4.2.2.7.1. Fingolimod

Relapszusokkal-remissziókkal járó sclerosis multiplexes betegek esetén a fingolimod hatékonyan csökkenti a betegség aktivitását, a relapszusok éves gyakoriságát az olyan, placebóval és intramuscularis interferon- β -1a-val kezelt felnőtt betegekhez képest, akiknek a megelőző két évben legalább két, vagy a megelőző egy évben legalább egy relapszusuk volt, és akiknél az EDSS-pontszáma 0 és 5,5 között volt (I. szint A, FREEDOMS, TRANSFORMS). A betegség súlyosságának csökkentésében, a tartós rokkantság kialakulása rizikójának mérséklésében azonban nem volt szignifikáns a hatása. A fingolimod hasonló hatékonyságát 10–18 éves gyermekekben is bizonyították (PARADIGMS vizsgálat, lásd a gyermekneurológiai fejezetet, I. szint A).

A fingolimod hatékonyságát és biztonságosságát hosszú távon az eredeti vizsgálatok nyílt utánkötés (TRANSFORMS Extension és FREEDOMS Extension), valamint a valós életből származó vizsgálati adatok is valószínűsítik (III. szint). A korai fingolimodkezelés a szekunder krónikus progresszív fázis kialakulása szempontjából valószínűleg előnyösebb az öninjekciós készítményeknél (IV. szint, Kalincik T). Eszkalációt igénylő, magas betegségaktivitás esetén a natalizumab valószínűleg előnyösebb, mint a fingolimod (III. szint, REVEAL).

Indikáció felnőttkorban: a fingolimod betegségmódosító kezelésként monoterápiában javallott a következő két betegcsoportban:

- klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján aktív, kezelésben korábban nem részesült RR SM-betegek;
 - korábban már kezelt, de a kezelésre nem megfelelően reagáló RR SM-betegek.
- *Az alkalmazási előírás szerint:* azon betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelő betegségmódosító te-

rápiával történt kezelés ellenére a betegség nagyon aktív, vagy azon betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz egy év alatt két vagy több, funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő, és az agyi MR-vizsgálattal egy vagy több, gadoliniumdúsulással járó laesio látható, vagy a T2-laesiókban a legutóbbi MR-lelethez képest jelentős növekedés volt tapasztalható.

Adagolás felnőtteknél: a fingolimod javasolt adagja naponta egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve. Az első dózis beadását követően monitorozás szükséges. Ugyanez a monitorozás szükséges a kezelés újratekintése esetén is, ha a kezelést az első két hétben egy vagy több napra, a kezelést a harmadik és negyedik hetében több mint hét napra, vagy egy hónapos kezelés után több mint két hétre megszakították.

Fontosabb mellékhatások: (teljes körű ismertetését lásd az OGYÉI alkalmazási előírásban).

- Immunszuppresszív hatása miatt a fertőzések, ezen belül az opportunista fertőzések, a herpesvírus okozta fertőzések (HS és VZV okozta meningoencephalitis), valamint a PML kockázata, csakúgy, mint a lymphomák és egyéb malignitások, különösen a cutan malignitások kockázata is megnő. Ezért rendszeres rákszűrés, lymphocytaszám-monitorozás szükséges.

- Maculaoedema kialakulásának kockázata miatt monitorozás szükséges.

- Májkárosodás lehetősége miatt kiemelt jelentőségű a májfunkciók rendszeres ellenőrzése.

Ellenjavallatok (részletesen lásd az OGYÉI alkalmazási előírásban):

- immunhiányos szindróma;
- olyan betegeknél, akiknél fokozott az opportunista fertőzések kockázata, beleértve a korábbi vagy jelenlegi immunszuppresszív kezelés miatt legyengült immunrendszerű betegeket is;
- súlyos, aktív, akut vagy krónikus fertőzések (például hepatitis, tuberculosis);
- aktív malignus megbetegedések (kivéve a bőr basalis sejtes carcinómája);
- súlyos májkárosodás (Child–Plugh C stádium);
- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- szívritmuszavar, bradycardia, hat hónapon belüli myocardialis infarktusz, stroke, TIA, instabil angina, súlyos szívelégtelenség, egyéb kardiológiai kórállapotok;
- terhesség, szoptatás.

A kezelés megkezdése előtti teendők:

- egy hónapon belüli teljes labor (vérkép, máj- és vesefunkció);
- negatív terhességi teszt;
- a hatásos fogamzásgátlás tervezése;
- súlyos, aktív fertőzés esetén a kezelést a teljes gyógyulásáig el kell halasztani;
- ellenőrizni kell a Varicella-zoster vírus (VZV) elleni védettséget, ennek hiányában, a Gilenya megkezdése

előtt teljes varicella oltási sorozat beadása ajánlott, addig a kezelést halasztani kell; ajánlott a védőoltás status tisztázása (Covid-19!);

- uveitis, illetve diabetes mellitus kórtörténet esetén szemészeti vizsgálat szükséges.

Teendők a kezelés megkezdésekor: a fingolimod első dózisa előtt és hat óra múlva minden betegnél EKG-vizsgálatot kell végezni. Hat órán keresztül monitorozni kell a bradycardia kialakulását: óránként pulzusszám- és vérnyomásméréssel, valamint folyamatos (valós idejű) EKG-monitorozással. Ha a szívfrekvencia az első dózis beadása után a hatodik órában a legalacsonyabb, akkor a monitorozást minimum két órával meg kell hosszabbítani, mindaddig, amíg a pulzusszám újra emelkedni nem kezd. Ha az első adag bevétele után súlyos bradyarrhythmia alakul ki, a beteget másnap reggelig egészségügyi intézetben kell megfigyelni, és a második adag bevétele is monitorozást igényel. (A ritmuszavar monitorozási szabályai az OGYÉI alkalmazási előírásának megfelelően történjenek.)

A kezelés alatti teendők:

- Szemészeti ellenőrzés a harmadik–negyedik hónapban. Maculaoedema diagnózisa esetén a kezelést le kell állítani!

- A vérképet háromhavonta ellenőrizni kell. $0,2 \times 10^9/l$ alá csökkent lymphocytaszám esetén meg kell szakítani a kezelést.

- Rendszeresen ellenőrizni kell a májtranszaminázszinteket: a kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, illetve bármikor, amikor májműködési zavar jelei vagy tünetei mutatkoznak.

- Bőrgyógyászati és egyéb rákszűrés évente javasolt.

Abba kell hagyni a fingolimodkezelést,

- ha a lymphocytaszám $0,2 \times 10^9/l$ alá csökken;
- ha a máj transzaminázszintje tartósan meghaladja a normáltartomány felső határértékének (ULN) ötszörösét;
- súlyos fertőzések esetén;
- maculaoedema esetén;
- tervezett és létrejött terhesség esetén, valamint laktáció alatt.

A kezelés leállítása: a kezelés leállításakor, a felezési idő alapján, a fingolimod keringésből történő kiürüléséhez hathetes kezelésmentes időszak szükséges. A lymphocytaszám a kezelés leállítása után egy-két hónapon belül fokozatosan visszatér a normális tartományba. Ez alatt az időszak alatt más immunmoduláló kezelések elkezdése nem javasolt. A kezelés leállítását követően potenciálisan előforduló „rebound” reakció lehetőségét is mérlegelni kell. A fingolimod adásának abbahagyása után az immunszuppresszánsok alkalmazása az immunrendszerre gyakorolt additív hatásához vezethet, ezért esetükben elővigyázatosság javasolt.

Terápiaváltás fingolimodra:

- A betegek elsővonalbeli terápiáról (β -interferonról vagy glatiramer-acetról) közvetlenül átállíthatók fingo-

limodra, feltéve, hogy nincsenek az adott kezeléssel összefüggő rendellenességekre utaló tünetek, például neutropenia.

– Dimetil-fumarátról, normális lymphocytaszám esetén közvetlenül átállíthatók (ellenkező esetben várni kell a lymphocytaszám rendeződéséig), teriflunomid esetén pedig gyorsított eliminációs eljárás jön szóba.

– A fingolimodkezelés megkezdése – az esetleges rebound hatás elkerülése érdekében – négy-nyolc héttel a natalizumab elhagyása után javasolt. Mivel a natalizumab elhagyását követő három hónapon belül elkezdett fingolimodkezelés egyidejű gyógyszer-expozíciót és immunrendszeri kölcsönhatásokat eredményezhet, ezért fokozott óvatosság szükséges.

Terhesség és szoptatás: a súlyos teratogén kockázat miatt a Gilenya-kezelés ideje alatt és a kezelés leállításától számítva még további két hónapig hatékony fogamzásgátlás szükséges. A kezelést csak negatív terhességi teszteredmény birtokában szabad elkezdni. Ha egy nő a Gilenya szedése alatt esik teherbe, a Gilenya abbahagyása javasolt. Mivel a fingolimod kiválasztódik az anyatejbe, a Gilenyát kapó nők nem szoptathatnak.

Ajánlott irodalom

- Agius M, Meng X, Chin P, et al. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:446-51. <https://doi.org/10.1111/cns.12235>.
- Biernacki T, Sandi D, Füvesi J, et al. The safety and efficacy of fingolimod: Real-world data from a long-term, non-interventional study on the treatment of RRMS patients spanning up to 5 years from Hungary *PLoS ONE* 2022;17: e0267346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267346>
- Butzkuchen H, et al. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study *BMJ Open*. 2020 Oct 20;10(10):e038861. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038861>.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*.2014;13:545-56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3). Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013;13:536.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al, for the TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
- Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Long-term treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study; *JNNP* 2016;87:468-75.
- Gilenya alkalmazási előírát https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_hu.pdf
- Haas J, Jeffery D, Silva D, et al. Early initiation of fingolimod reduces the rate of severe relapses over the long term: Post hoc analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS studies. *Mult Scler Relat Disord* 2019;36:101335. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.011>.
- Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017;7:e013430. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013430>
- Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natali-

zumab, fingolimod, and interferon β in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study *Lancet Neurol* 2017;16:271-81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30007-8).

Kalincik T, Diouf I, Sharmin S, Malpas C, Spelman T, Horakova D, et al. Effect of Disease-Modifying Therapy on Disability in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Over 15 Years *Neurology* 2021;96:e783-e797. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001242>.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al, FREEDOMS Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>.

Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman Ch, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis – the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015;84:1582-91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001462>.

Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):130-47. <https://doi.org/10.1177/1756285616628766>.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10(6):520-9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70099-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70099-0).

Sharmin S, Lefort M, Andersen JB, Leray E, Horakova D, Havrdova EK, et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Subgroup Analysis From Three International Cohorts. *CNS Drugs* 2021;35:1217-32. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00860-7>.

Srivastava S, Chaudhary D, Srivastava S, Beard K, Bai X, Wen S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and sphingosine 1-phosphate receptor modulators used in multiple sclerosis: an updated review of literature. *J Neurol* 2022;269:1678-87. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10910-1>.

Ziemssen T, Lang M, Schmidt S, et al. on behalf of the PANGAEA study group. Long term real world effectiveness and safety of fingolimod over 5 years in Germany; *Journal of Neurology* 2022;269:3276-85 <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10931-w>

4.2.2.7.2. Siponimod

Felnőtt, másodlagos, progresszív SM-ben a három hónapos, megerősített rokkantsági progresszió (CDP) relatív rizikója 21%-kal csökkent (I. szint, EXPAND vizsgálat). A hatás az aktív betegséggel jellemzett betegekben (definíció: a kezelés előtti két évben volt relapszusuk, és/vagy kiinduláskor Gd-halmozó T1-laesio volt jelen) a legkedvezőbb (31%-kal csökkent a három hónapos CDP relatív rizikója). A betegségaktivitás jeleivel és tüneteivel nem érintett betegek alcsoportjában a három hónapos CDP-re kifejtett hatás csekély, a kockázatsökkenés mindössze 7%-os. A hatás szempontjából további előnyt jelent a fiatalabb életkor, a 10 évnél rövidebb betegségtartam és az alacsonyabb kiindulási EDSS-érték.

Indikáció az alkalmazási előírás szerint: azon szekunder, progresszív sclerosis multiplexben (SPSM) szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség aktivitását relapszusok vagy a gyulladáshoz kapcsolódó eljárásokkal történt kimutatása bizonyítják.

Adagolás: a kezelést ötnapos titrálással kell elkezdni, majd 2 mg-os fenntartó dózissal folytatni (kivéve bizonyos CYP2C9 genotípusok esetén) (2. táblázat).

2. táblázat. A siponimod dózisának titrálása

A dózis beállítása	Titráló dózis	Titráló adagolási rend	Kezelés
1. nap	0,25 mg	1 × 0,25 mg	TITRÁLÁS
2. nap	0,25 mg	1 × 0,25 mg	
3. nap	0,5 mg	2 × 0,25 mg	
4. nap	0,75 mg	3 × 0,25 mg	
5. nap	1,25 mg	5 × 0,25 mg	
6. nap	2 mg	1 × 2 mg	FENNTARTÓ
CYP2C9*2*3 vagy *1*3 genotípus esetén a fenntartó dózis naponta 1 × 1 mg			

Fontosabb mellékhatások:

– alapvető farmakodinámiás hatása révén a perifériás lymphocytaszám a kiindulási érték 20-30%-ára csökken;

– immunrendszeri hatásai növelhetik a fertőzések kockázatát (például *Cryptococcus meningitis*, herpesvírus-fertőzések);

- maculaoedema;
- bradyarrhythmia;
- májfunkció-emelkedés.

Ellenjavallatok (részletesen lásd az OGYÉI alkalmazási előírásában):

– CYP2C9*3*3 genotípus esetén a siponimodot nem szabad alkalmazni;

– a készítmény bármely anyagával szembeni túlérzékenység;

– immunhiányos szindróma;

– anamnézisben PML, *Cryptococcus*-meningitis;

– aktív malignus betegség;

– súlyos májkárosodás;

– hat hónapon belül cardio-cerebrovascularis esemény (MI, instabil angina, TIA, stroke, NYHA II/IV szívelégtelenség);

– II–III. fokú AV blokk, sinoatrialis blokk, sick sinus szindróma.

A kezelés megkezdése előtti teendők:

– CYP2C9 genotípus-meghatározás;

– VZV-ellenanyag-meghatározás, szükség esetén vakcináció;

– bőrgyógyászati ráksűrítés;

– kiindulási rutin laborvizsgálat;

– ha az anamnézisben diabetes mellitus, uveitis, vagy egyidejűleg fennálló retinabetegség szerepel, szemészeti vizsgálat szükséges a maculaoedema kizárására.

Teendők a kezelés megkezdésekor: a titrálás időtartama alatt, ha egy titráló dózis kimarad, akkor a kezelést egy új titrálócsomaggal újra kell kezdeni. A hatodik nap után kihagyott adag esetén az előírt dózist a következő tervezett időpontban kell bevenni.

Teendők a kezelés alatt: ha a fenntartó kezelés négy vagy több, egymást követő napi adagon át megszakad, akkor a siponimod adását új titrálócsomaggal újra kell kezdeni.

- 6–12 havonta bőrgyógyászati ráksűrítés javasolt;
- szemészeti anamnézis esetén rendszeres szemészeti ellenőrzés (lásd fent);
- vérnyomás rendszeres ellenőrzése;
- májfunkció és vérékép rendszeres ellenőrzése.

A kezelés leállítása: lásd a fingolimodnál. A siponimod leállítását követően figyelni kell a lehetséges súlyos exacerbatióra utaló tüneteket.

Terápiaváltás siponimodra: a fingolimodnál leírtakkal megegyező.

Terhesség és szoptatás: a siponimod terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt. A kezelés során és a gyógyszer elhagyása után még legalább 10 napig kötelező a hatékony fogamzásgátlás alkalmazása.

Ajánlott irodalom

Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al EXPAND Clinical Investigators.

Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 391(10127):1263-1273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6). Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet* 2018;392(10160):2170. PMID: 29576505.

Mayzent alkalmazási előírás

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200113146760/anx_146760_hu.pdf

4.2.2.7.3. Ozanimod

Relapszusokkal-remissziókkal járó SM-betegség (RRSM) esetén az ozanimod hatékonyan csökkenti a betegség aktivitását, a relapszusok éves gyakoriságát és az intramuscularis interferon-β-1-a-hoz képest mért MRI-aktivitást olyan felnőtt betegekben, akiknek a megelőző egy évben legalább egy relapszusuk volt, az előző év során igazoltan legalább egy, gadoliniumot halmozó (GdE) laesióval rendelkeztek, az EDSS-pontszámuk 0 és 5,0 között, az életkoruk pedig 18–55 év között volt (I. szint, SUNBEAM és RADIANCE vizsgálat). Ezen belül nem volt különbség a három vagy hat hónapos, CDP-re kifejtett hatásban.

Indikáció az alkalmazási előírás szerint: a Zeposia azoknak a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegeknek a kezelésére javallt, akiknek betegségét a klinikai jellemzők vagy a képalkotó eljárás alapján aktív állapotúként határozták meg.

Adagolás: a kezelés megkezdésekor, az első és a hetedik nap között az ozanimod dózisát fokozatosan emelni kell. A hétnapos dózismelést követően, a nyolcadik nappal kezdődően a napi egyszeri ajánlott dózis 0,92 mg.

3. táblázat. Az ozanimod dózisának titrálási sémája

1–4. nap	0,23 mg naponta egyszer
5–7. nap	0,46 mg naponta egyszer
8. naptól kezdve	0,92 mg naponta egyszer

Fontosabb mellékhatások:

– a perifériás lymphocytaszám csökken (3%);
 – növelheti a fertőzések kockázatát (például herpesvirus-fertőzések);

- fejfájás;
- bradycardia;
- vérnyomás-emelkedés;
- májfunkció-emelkedés.

Ellenjavallatok: (részletesen lásd az OGYÉI alkalmazási előírásában):

- immunihiányos szindróma;
- aktív fertőzés;
- aktív malignus betegség;
- súlyos májkárosodás;
- hat hónapon belül cardio-cerebrovascularis esemény (MI, instabil angina, TIA, stroke, NYHA II/IV szívelégtelenség).

A kezelés megkezdése előtti teendők:

- VZV-ellenanyag-meghatározás, szükség esetén vakcináció;
- bőrgyógyászati rákszűrés;
- kiindulási rutin laborvizsgálat.

A kezelés újraindítása a terápia megszakítását követően: a **3. táblázatban** feltüntetett dóziszemelési sémát kell követni, ha a kezelést

- a kezelés első 14 napján egy vagy több napra megszakították;
- a kezelés 15. és 28. napja között több mint hét, egymást követő napra megszakították;
- a kezelés 28. napja után több mint 14, egymást követő napra megszakították.

Ha a kezelést a fenti időtartamoknál rövidebb időre szakították meg, azt a következő tervezett dózissal kell folytatni.

Teendők a kezelés alatt:

- 6–12 havonta bőrgyógyászati rákszűrés javasolt;
- vérnyomás rendszeres ellenőrzése;
- májfunkció és vérkép rendszeres ellenőrzése;
- terápiaváltás esetén a teendők a fingolimoddal azonosak;
- az ozanimodkezelés ideje alatt és a kezelés leállításától számítva még három hónapig, a terhesség előtt fogamzásgátlás szükséges.

Ajánlott irodalom

Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al RADIANCE Trial Investigator. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised,

24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:1021-33. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8).

Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18(11):1009-20. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X).

Zeposia alkalmazási előirat

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_hu.pdf

4.2.2.7.4. Ponesimod

Relapszusokkal járó SM-betegség (RRSM + SPSM rákódó relapszusokkal) esetén a ponesimod hatékonyan csökkenti a betegség aktivitását, a relapszusok éves gyakoriságát és a teriflunomidhoz képest mért MRI-aktivitást olyan felnőtt betegekben, akik a megelőző egy éven belül legalább egy relapszust, vagy a megelőző két éven belül legalább két relapszust tapasztaltak; akiknek az előző hat hónapban vagy a vizsgálat megkezdésekor legalább egy, gadoliniumhalmozó (Gd+) laesiójuk volt a koponya-MRI-felvételen, és EDSS-pontszámuk 0 és 5,5 között volt (I. szint, OPTIMUM vizsgálat). Ezen belül nem volt különbség a 12 vagy a 24 hetes, krónikus progresszió felhalmozódásában.

Indikáció az alkalmazási előírás szerint: a ponesimod a sclerosis multiplex relapszáló formában (RMS) szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott, amikor az aktív betegséget a klinikai jellegzetességek vagy a képkalkotó vizsgálatok jellemzői alapján határozták meg.

Adagolás: naponta egyszer, szájon át bevéve. A kezelés az első nap egy 2 mg-os tablettával kezdődik. A dóziszskaláció 14 napig tart, ezt követően napi 1 \times 20 mg fenntartó dózis ajánlott (**4. táblázat**).

4. táblázat. A ponesimod dózisának titrálási sémája

Titrálás napja	Napi adag
1. és 2. nap	2 mg
3. és 4. nap	3 mg
5. és 6. nap	4 mg
7. nap	5 mg
8. nap	6 mg
9. nap	7 mg
10. nap	8 mg
11. nap	9 mg
12., 13. és 14. nap	10 mg

Fontosabb mellékhatások:

- nasopharyngitis, felső légúti fertőzés;
- a perifériás lymphocytaszám csökken;
- bradycardia;

5. táblázat. A S1P-receptor-modulátorok jellemzői

	Fingolimod	Siponimod	Ozanimod	Ponesimod
Engedélyezett indikáció	felőtt és ≥ 10 év, magas aktivitású RISM	felőtt, aktív SPSM	RISM	RISM
S1P-receptor-szelektivitás	S1P 1, 3, 4, 5	S1P 1, 5	S1P 1, 5	S1P 1
Dózistitrlási séma	nincs	5 nap	7 nap	14 nap
Kimosási idő ($t_{1/2}$)	6 hét (6–9 nap)	10 nap (30 óra)	2–3 hónap (21 óra/11 nap [†])	7 nap (32 óra)
Gyógyszer-interakciók	CYP3A4-gátlók	CYP2C9 inhibitorok, CYP3A4 inhibitorok	erős: CYP2C8-gátlók/induktorok, BCRP-gátlók, MAO-gátlók	nincs: CYP, UGT, illetve P-gp, BCRP-transzporterek
Genotipizálási szükséglet	nincs	CYP2C9 genotipizálás	nincs	nincs
Cardialis monitorozás	hat óra az első adag bevétele után	kardiológiai anamnézis esetén hat óra	kardiológiai anamnézis esetén hat óra	kardiológiai anamnézis esetén négy óra
Lymphocytaszám reverzibilitása	1-2 hónap – a terápia leállítása után	10 nap – a terápia leállítása után	3 hónap – a terápia leállítása után	1 hét – a terápia leállítása után

- vérnyomás-emelkedés;
- májfunkció-emelkedés.

Ellenjavallatok: (részletesen lásd az OGYÉI alkalmazási előírásában):

- immunhiányos szindróma;
- aktív fertőzés;
- aktív malignus betegség;
- súlyos májkárosodás;
- hat hónapon belül cardiocerebrovascularis esemény (MI, instabil angina, TIA, stroke, NYHA II/IV szívelégtelenség).

A kezelés megkezdése előtti teendők:

- VZV-ellenanyag-meghatározás, szükség esetén vakcináció;
- bőrgyógyászati ráksűrítés;
- kiindulási rutin laborvizsgálat.

A kezelés újraindítása a terápia megszakítását követően:

- ha kevesebb mint négy egymást követő adag marad ki, a kezelést az első kihagyott adaggal kell újratekdeni;
- ha négy vagy több egymást követő adag marad ki, a kezelést a titrlási adagolási rend első napja szerint (2 mg) kell újratekdeni.

A kezelés alatti teendők a fingolimoddal megegyezők. Az S1P-modulátorok közül a ponesimod kiürülése a leggyorsabb, ami a terápiaaváltás és a terhesség tervezésekor előnyt jelent. Az ozanimodkezelés ideje alatt is szükség van fogamzásgátlásra, amit a terhesség tervezése előtt egy héttel kell felfüggeszteni (**5. táblázat**).

Ajánlott irodalom

Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2021,78:558-67. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>.

Ponvory alkalmazási előírás

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_hu.pdf

4.2.2.8. CD20-GÁTLÓK**4.2.2.8.1. Ocrelizumab**

Klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján aktív, kezelésben korábban nem részesült, valamint korábban már kezelt, de nem megfelelően reagáló RISM-ben az ocrelizumab szignifikánsan csökkenti a relapszusok számát (0,16 vs. 0,29), az MRI-vizsgálattal mért szubklinikai betegségaktivitást, a 44 mikrogramm subcutan β -1a-interferonnal összehasonlítva késlelteti a betegség progresszióját (96 hetes NEDA: 48% az ocrelizumabbal és 25–29% az IFN-nel kezelt csoportban) (I. szint A). A korábban indított, folyamatos kezelés hatékonysága hét éven át fennmarad (III. szint).

Korai fázisú PPSM-ben a 12, illetve 24 hetes igazolt rosszabbodással (30,2–34%, $p=0,03$, illetve 28,3–32,7%, $p=0,04$), valamint a 25 láb távolságú járásidő-progresszióval jellemezhető betegek aránya (38,9–55,1%, $p=0,04$) alacsonyabb volt az ocrelizumabot kapó, mint a placebo csoportban, ami alapján az ocrelizumab a place-

bóhoz képest késlelteti a betegség progresszióját, csökkenti a járási sebesség lassulását (I. szint A), és ez a hatás 6,5 évig megmarad (III. szint). A valós élet tapasztalatai alapján a fingolimod abbahagyása után az ocrelizumab és a natalizumab hatékonyabban csökkentette a visszaeséseket, mint a kladribin. Az alacsony ARR-értékek miatt mindhárom kezelési csoportban további megfigyelési időre van szükség annak megállapításához, hogy az ARR-értékek statisztikai különbségei hosszú távú rokkantsági különbségeket eredményeznek-e. A kezelés megfontolására aktív relapszáló-remittáló és aktív primer progresszív SM-beteg alkalmas (A). Szekunder progresszív SM-ben nem bizonyított a szer hatása, valamint 55 éves életkor felett sem vizsgálták. Klinikai vizsgálatok alapján ajánlott járóképes, 18 év feletti és 55 év életkor alatti betegeknek (EDSS \leq 5,5, RRSM és EDSS 3,0–6,5 PPSM) (A), a kezelést megelőző évben legalább egy shubbal jellemezhető aktivitás esetén RRSM-ben, illetve T1 Gd-halmozó laesiókkal és/vagy aktív (új vagy növekvő) T2-laesiókkal jellemezhető PPSM-ben, hathavonta 600 mg-os intravénás infúzió formájában (az első dózist két részletben, két hét különbséggel adva) (I. szint). Az ocrelizumab hatékonysága előnyösebb RRSM-ben, mint PPSM-ben.

Az alkalmazási előírás szerint: az Ocrevus a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, klinikailag vagy képalkotó vizsgálatokkal igazolt aktív betegség esetén. Az Ocrevus a betegség fennállásának időtartama, a funkcióromlás mértéke, valamint a képalkotó vizsgálati lelet gyulladássos aktivitást igazoló jellemzői szerint korai primer progresszív sclerosis multiplexben (PPSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

A kezelés megszakítása javasolt:

- ha az ocrelizumab okozta mellékhatások nem tolerálhatók;
- ha 12 hónap alatt relapszus jelentkezik, és RRSM-ben jelentős maradványtünetekkel gyógyul;
- ha szekunder progresszív forma alakul ki;
- ha a beteg járásképtelenné válik (EDSS \geq 7,0), és ez az állapot hat hónavnál hosszabb ideje áll fenn;
- a kezelést PML gyanúja esetén is fel kell függeszteni.

Mellékhatások:

- infúziós és túlérzékenységi reakciók;
- immunglobulin M vérszintcsökkenés;
- felső légúti, húgyúti fertőzések, herpeszfertőzés;
- lymphopenia, neutropenia;
- malignus betegségek.

A három év időtartamú, valós idejű vizsgálatok az ocrelizumab biztonságossága mellett szólnak (III. szint).

Tolerancia: ritkán az infúziós reakciók nem tolerálhatók. Az infúziós reakciók gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében premedikációt kell alkalmazni (az infúzió beadási ideje minimum egy óra):

- 100 mg intravénás metilprednizolon (vagy annak megfelelő készítmény) körülbelül 30 perccel az infúzió beadása előtt;

- antihisztamin körülbelül 30–60 perccel az infúzió beadása előtt;

- lázcsillapító (például paracetamol) 30–60 perccel az infúzió előtt.

Az infúzió alatt és az azt követő egy órában a beteget meg kell figyelni.

Gyógyszer-interakciók: egyéb immunszuppresszáns gyógyszerek együtt adása nem javasolt, kivéve a relapszusok kezelésére alkalmazott kortikoszteroidokat.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYÉI törzskönyvben található.

Kontraindikált: a készítmény hatóanyagával vagy gégéanyagával szembeni túlérzékenység, aktuálisan fennálló aktív fertőzés, valamint súlyosan legyengült immunrendszerű betegek (lymphopenia, neutropenia, hypogammaglobulinaemia) esetében, továbbá ismert, aktív daganatos megbetegedésben.

Ajánlott irodalom

- Coban H, Germaine S, Dimaandal I, et al. Real-world experience of ocrelizumab initiation in a diverse multiple sclerosis population. *Mult Scler Relat Disord* 2021;53:103021. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103021>
- Hartung HP, Berger T, Bormel RA, et al. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, doubleblind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020;46:102492. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102492>
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon B-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2016;376:221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1601277>
- Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97:e1546-e1559. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012700>
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701270>
- Stephen L, Hauser SL, MD, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97:e1546-e1559. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012700>
- Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term, follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2020;19:963-1042. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2)

4.2.2.8.2. Ofatumumab

Klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján aktív, kezelésben korábban nem részesült, valamint korábban már kezelt, de nem megfelelően reagáló RRSM-ben az ofatumumab szignifikánsan csökkenti a relapszusok számát, az MRI-vizsgálattal mért szubklinikai betegségaktivitást, és a

kétéves kezelés során, a naponta 14 mg per os teriflunomid-al szemben késlelteti a betegség progresszióját (I. szint A).

A kezelés megfontolására aktív relapszáló-remittáló SM-beteg alkalmas (A). A klinikai vizsgálatok alapján ajánlott járóképes, 18 év feletti és 55 év életkor alatti (EDSS \leq 5,5), a kezelést megelőző évben legalább egy shubbal, vagy az előző két évben két relapszussal, illetve az előző évben az MRI-felvételen gadoliniumhalmozó góccal jellemezhető aktivitás esetén RRRSM-betegeknek, 20 mg subcutan injekcióban (I. szint A). Az első 14 nap során háromszor (az 1., a 7. és a 14. napon) heti 20 mg a dózis, a negyedik héttől kezdődően négyhetenkénti adagolási renddel. Nem igényel premedikációt. Hosszú távú adatok nincsenek, az ötéves kiterjesztés jelenleg is zajlik. Az ofatumumab hatékonysága az elérhető network metaanalízis alapján hasonló, mint más, nagy hatékonyságú, monoklonális antitest terápiké (alemtuzumab, natalizumab vagy ocrelizumab) (C), és jobb, mint a nem monoklonális terápiké.

Az alkalmazási előírás szerint: a Kesimpta a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknél klinikailag vagy képalkotó eljárással igazolt aktív betegség áll fenn. Az anti-CD-20 monoklonális antitest terápiának megfelelően a kezelés megszakítása javasolt, ha

- az ofatumumab okozta mellékhatások nem tolerálhatók,
- 12 hónap alatt relapszus jelentkezik, és RRRSM-ben jelentős maradványtünetekkel gyógyul,
- szekunder progresszív forma alakul ki,
- a beteg járásképtelenné válik (EDSS \geq 7,0), és ez az állapot hat hónapnál hosszabb ideje áll fenn;
- a kezelést PML gyanúja esetén is fel kell függeszteni.

Mellékhatások:

- injekció beadásával összefüggő, lokális (erythema, duzzanat, viszketés és fájdalom) és szisztémás reakciók;
- immunglobulin M vérszint-csökkenés;
- felső légúti, húgyúti fertőzések, herpeszfertőzés;
- lymphopenia, neutropenia.

Tolerancia: ritkán az injekciós reakciók nem tolerálhatók.

Gyógyszer-interakciók: egyéb immunszuppresszáns gyógyszerek együtt adása nem javasolt, kivéve a relapszusok kezelésére alkalmazott kortikoszteroidokat.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYÉI törzskönyvben található. Kontraindikált a készítmény hatóanyagával vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység, aktuálisan fennálló aktív fertőzés, valamint súlyosan legyengült immunrendszerű betegek (lymphopenia, neutropenia, hypogammaglobulinaemia) esetén.

Ajánlott irodalom

Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology* 2018;90(20):e1805-e1814. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005516>.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383(6):546-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>

Pukoli D, Vécsei L. B-sejt-depletio a sclerosis multiplex terápiájában: új szereplő az ofatumumab. *Ideggyogy Sz* 2022;75:163-9. <https://doi.org/10.18071/isz.75.0163>

Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020;9(18):1255-74. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0122>

Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82(7):573-81. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000125>

4.2.2.9. KLADRIBIN

A kladribin a felnőtt, magas aktivitású, relapszáló sclerosis multiplexes betegeken csökkenti a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint), valószínűleg mérsékli a progressziót (I. szint B, CLARITY) és valószínűleg csökkenti az új és növekvő T2-góccok számát (B). A kladribin hatékonysága az aktuális kezelési perióduson túl, további kezelés alkalmazása nélkül, valószínűleg még legalább két éven át fennmarad (CLARITY Extension, ONWARD, ORACLE-MS). A kladribin a magas rizikójú CIS-betegcsoportban csökkenti a klinikailag határozott SM kialakulásának valószínűségét (I. szint). A klinikai vizsgálatok alapján a kezelést megelőző évben legalább két shubbal jellemezhető aktivitás esetén ajánlott, függetlenül attól, hogy a beteg betegségmódosító kezelés alatt állt-e vagy sem (I. szint), illetve ha az előző évben legalább egy relapszusa zajlott, és egyéb betegségmódosító kezelés alkalmazása mellett legalább egy T1 Gd+ laesiója vagy legalább kilenc T2-laesiója volt.

Az alkalmazási előírás szerint: a Mavenclad olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik meghatározott klinikai, illetve radiológiai jellemzők alapján magas aktivitású, relapszáló sclerosis multiplexben (SM) szenvednek.

Adagolás: a kezelés egyéves különbséggel két rövid kezelési ciklusból áll. A kladribint minden évben 1,75 mg/kg dózisú kúra formájában kell alkalmazni. A kumulatív dózis 3,5 mg/testsúlykg/2 év. Az adott kezelési év első és ötödik hetében a tablettát négy vagy öt napon át kell szedni, a beteg testtömegétől függően 10 mg vagy 20 mg dózisban (egy vagy két tablettát), napi egyszeri adag formájában. A terápiás hatás kezdete a kezelés indítása utáni első 24 hétben várható. Ha a kezelés első évében betegségaktivitás jelei észlelhetők, a relapszusok gyakoriságát és súlyosságát a betegség korábbi aktivitásának függvényében kell értékelni. Amennyiben az javult, a kezelés folytatása javasolt (C). Ha azonban a betegségaktivitás nem csökkent vagy paradox módon fokozódott, más, nagy hatékonyságú szerre történő váltás javasolt (C).

A kétéves kladribinkezelés utáni harmadik, negyedik vagy ötödik évben visszatérő betegségaktivitás esetén megfontolható egy harmadik kezelési ciklus alkalmazása (jelenleg ez off-label) vagy egy másik betegségmódosító/immunszuppresszív kezelés (C).

Mellékhatások: a kladribin hatásmechanizmusához lymphocytaszámcsökkenés kapcsolódik, ami legnagyobb arányban minden évben az első kladribinadag után két hónappal észlelhető, és többnyire kilenc hónapon belül normalizálódik. A lymphocytaszámot a kezelés megkezdése előtt, a kladribinkezelés első, illetve második évében, valamint minden kezelési évben a kezelés megkezdése után két és hat hónappal kell meghatározni. A kezelés feltétele, hogy a lymphocytaszám a kladribinkezelés indítása előtt fiziológiás, a kezelés második évében, a kezelés megkezdése előtt legalább 800 sejt/mm³ legyen. Szükség esetén a második évben a ciklus legfeljebb hat hónappal halasztható, annak érdekében, hogy a lymphocytaszám rendeződhessen. Amennyiben ez hat hónappal hosszabb időt vesz igénybe, a kladribin adását véglegesen fel kell függeszteni. Ha a kezelés alatt a lymphocytaszám 500 sejt/mm³ alatt van, a szer adása aktív ellenőrzést igényel. Ha a lymphocytaszám 200 sejt/mm³ alá esik, megfontolandó a herpes elleni profilaxis alkalmazása.

A kladribinkezelés előtt (az első és a második évben is) szűrővizsgálatot kell végezni a latens fertőzések, különösen a tuberculosis (Quantiferon-teszt), a hepatitis B és C, valamint a HIV-fertőzés kizárására.

Az immunizációs státusz függvényében (tetanus, poliomyelitis, diphtheria, pneumococcusok, kanyaró, rubéola, varicella zoster, Covid-19) a szükséges védőoltások beadása javasolt. A Varicella-zoster antitest-negatív betegeknek (élő, attenuált vírust tartalmazó) védőoltást kell adni.

A klinikai vizsgálatok és azok hosszú távú utánkövetése során a kladribinnel kezelt betegeknél gyakoribb volt a soliter daganatok előfordulása (CLARITY), ezért a kezelés megkezdése előtt egyéni előny-kockázat értékelést kell végezni, a Mavenclad-kezelést követően pedig ajánlott a szokásos rákszűréseken történő részvétel.

A kladribinkezelést követően, a legtöbb esetben az első kezelést követő nyolc héten belül megnő a májkárosodás kockázata. Ezért a kezelés első és második évében, a kezelési periódusok megkezdése előtt és a kezelés alatt is májfunkciós teszteket kell végezni: meg kell határozni a szérum aminoszulfatáz-, az alkalikus foszfatáz- és az összbilirubinszintet.

Gyógyszer-interakciók: nem ismert, hogy a kladribin csökkenti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. A szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek a kladribinkezelés alatt, valamint az utolsó adag után még négy héten át barrierelvé, kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Ellenjavallatok:

- a készítmény hatóanyagával vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- krónikus, aktív fertőzés (HIV, tuberculosis vagy hepatitis);
- immunszuppresszív vagy myeloszuppresszív kezelésben részesülők;
- aktív rosszindulatú daganatos betegség;
- közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodás (kreatininclearance < 60 ml/perc);
- gyógyszer okozta májkárosodás;
- a kladribin terhesség alatt alkalmazva veleszületett fejlődési rendellenességeket idézhet elő, ezért minden kezelési ciklus előtt ki kell zárni a terhességet. A kladribinkezelés alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább hat hónapig a fogamzóképes nőknek hatékony kettős fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, a férfi betegeknek pedig óvintézkedéseket kell tenniük partnerük teherbe esésének megelőzése érdekében;
- a szoptatás a kladribinkezelés alatt és az utolsó dózist követő egy héten át ellenjavallt.

Ajánlott irodalom

- Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Related Disord* 2019;29:157-67.
- Giovannoni G, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):416-26.
- Deeks ED. Cladribine tablets: A review in relapsing MS. *CNS drugs*, 2018;32:785-96.
<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0562-0>
- Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2017;14:874-87.
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0573-4>
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al, CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010;362(5):416-26.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al, CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:329-37.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70023-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70023-0)
- Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018;24:1594-604.
<https://doi.org/10.1177/1352458517727603>
- Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:1965-9.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1792885>
- Rae-Grant, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology Neurology 2018;90:789-800.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005345>
- Stangel M, Becker V, Elias-Hamp B, et al. Oral pulsed therapy of relapsing multiple sclerosis with cladribine tablets – expert opinion on issues in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord* 2021;54:103075.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103075>

4.2.2.10. MITOXANTRON

Sclerosis multiplexben végzett vizsgálatok szerint (II. és III. szint) a mitoxantron csökkenti a relapszusok számát (B); progresszív, relapszó és szekunder progresszív SM-ben (B) (MIMS vizsgálat), háromhavonta 12 mg/m² dózisban, intravénás rövid infúzióban adva, 18–55 éves korban, progrediáló tünetek (18 hónap alatt legalább 1,0 pont EDSS-növekedés), valamint közepes fokú mozgáskorlátozottság esetén (EDSS: 3,0–6,0) pedig lassíthatja a rokkantság fokozódását. A kisebb dózisnak (5 mg/m²) nincs hatása a relapszusra, azonban a progressziót mérséklő hatás így is érvényesül. A betegség korai szakaszában potenciális toxicitása korlátozza az alkalmazását. A kardiológiai monitorozás a 100 mg/m² kumulatív dózis elérésekor kötelező. A gyakori shubbal és progresszióval zajló esetekben választható, és korlátozott ideig adható. Immunmoduláns (interferon, glatiramer-acetát, natalizumab) kezelésre nem reagáló betegek kezelésében megfontolandó.

Mellékhatás: mellékhatásai között hányinger, hajhullás, felső légúti infekciók, menstruációs zavar, amenorrhoea, leukopenia, valamint emelkedett gamma-glutamil-transzpeptidáz (GTP) szerepel.

Tolerancia: súlyos leukopenia esetén stimulációs faktor adására lehet szükség.

Toxicitás: hosszú távon kardiotoxikus, kumulatív dózisa nem lehet nagyobb, mint 120–140 mg/m². Két-három évig, echokardiográfiai kontroll mellett alkalmazható biztonsággal. A malignitás kockázata növekszik, a kezelést követően, hónapok-évek múlva elsősorban akut myeloid leukémia alakulhat ki, amelynek rizikóját 1:200–300-ra becsülik.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYÉI törskönyvben található. Szakmai szempontok alapján a következőket emeljük ki: mitoxantronnal szembeni túlérzékenység, súlyos myelonszuppresszió, súlyos szívelégtelenség. Terhesség idején történő biztonságos alkalmazása nem bizonyított. A kezelést követően 28 napig jelentős koncentrációban választódik ki az anyatej-jel, ezért a kezelés megkezdése előtt a szoptatást fel kell függeszteni.

Ajánlott irodalom

- Hartung HP, Gonsette R, König N, et al, the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002;360:2018-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)12023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)12023-X)
- Wiendl H, Gold R, Berger T, et al; 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Therapeutic advances in neurological disorders* 2021;14:17562864211039648. <https://doi.org/10.1177/17562864211039648>

4.2.2.11. AUTOLÓG ÖSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓ

Klinikai vizsgálatokban aktívan tanulmányozzák az autológ vérképző őssejt-transzplantációt (aHSCT). aHSCT-kezelés mellett a magas aktivitású, EDSS 1,5–6,5 fogyatékossgal bíró RRSM-betegekben a betegség progressziója késleltetett az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) által jóváhagyott SM-betegségmódosító terápiákkal (DMT) kezelt betegekhez képest. Az aHSCT-vel történő kezelés két év múlva kevesebb betegségprogressziót eredményezett, és megnövekedett a betegség aktivitására utaló jelek nélküli (NEDA) betegek aránya. Hosszabb, öt-, illetve tízéves követés alapján az aHSCT-kezelés a betegek többségénél megakadályozza a fogyatékossg súlyosbodását, és RRSM-ben szenvedő betegeknél tartós javulást idéz elő a fogyatékossgban, ami IV. osztályú bizonyíték a tartós betegségremisszióra.

Az aHSCT azonban nem kockázatmentes: a transzplantációval kapcsolatos, összevont halálozás 1,4–2,1% volt. Az aHSCT-t és a nagy hatékonyságú terápiát összehasonlító, III. fázisú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. Jelenleg a National Multiple Sclerosis Society (NMSS) iránymutatásai szerint az aHSCT hasznos kezelési lehetőség lehet olyan betegek esetében, akik 50 évnél fiatalabbak, a betegségük időtartama kevesebb, mint 10 év, és akiknél a nagy hatékonyságú DMT-kezelés ellenére jelentős áttörést mutató betegség alakult ki, vagy akiknél a nagy hatékonyságú DMT-kezelés elenjavallt.

Ajánlott irodalom

- Boffa G, Massacesi L, Inglese M, Mariottini A, Capobianco M, Lucia M, et al. Long-Term clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology* 2021;10.1212/WNL.0000000000011461.
- Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MS, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2019;321:165-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743>
- Miller AE, Chitnis T, Cohen BA, Costello K, Scotte NL, Stacom R; National medical advisory committee of the national multiple sclerosis society. autologous hematopoietic stem cell transplant in multiple sclerosis: Recommendations of the National Multiple Sclerosis Society. *JAMA Neurol* 2021;78:241-6. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.4025>
- Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74:459-69. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2016.5867>
- Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler* 2017;23:201-4. <https://doi.org/10.1177/1352458516645670>

4.2.3. A Neuroimmunológiai Társaság ajánlásai az SM kialakulása, aktivitása és progressziója csökkentésére (ajánlás: A, bizonyítékok szintje: I.)

4.2.3.1. AZ IMMUNMODULÁLÓ/ IMMUNSZUPPRIMÁLÓ SZEREK AJÁNLOTT ADAGJAI

- Avonex (β -interferon-1a): 30 μ g, 6 millió NE intramuscularisan, hetente egyszer.
- Betaferon (β -interferon-1b): 250 μ g, 8 millió NE subcutan, másnaponta.
- Copaxone (glatiramer-acetát): 20 mg subcutan, naponta.
- Plegridy (peginterferon): 125 μ g subcutan, kéthetente egyszer.
- Rebif (β -interferon-1a): 44 μ g, 12 millió NE subcutan, hetente háromszor.
- Aubagio (teriflunomid): 14 mg naponta, egy adagban, per os.
- Tecfidera (dimetil-fumarát): 2 \times 240 mg naponta, per os.
- Gilenya (fingolimod): 0,5 mg naponta, per os.
- Mayzent (siponimod): 2,0 mg naponta, per os.

– Mavenclad (kladribin): kumulatív dózis: 3,5 mg/testsúlykg/2 év, per os, két kezelési cikluson keresztül. Az első kezelési ciklusban: két részletben, négy-öt napra elosztva, négy hét különbséggel (teljes dózis: 1,75 mg/testsúlykg), azaz az első és az ötödik héten négy-öt egymást követő napon, per os. A második kezelési ciklusban (12 hónappal a kezdeti kezelési ciklus után): a teljes dózis 1,75 mg/testsúlykg, két részletben, az első ciklussal megegyezően.

- Lemtrada (alemtuzumab): 12 mg/nap, intravénás infúzióban beadva, két kezelési cikluson keresztül. Az első kezelési ciklusban: 12 mg/nap, öt egymást követő napon (teljes dózis: 60 mg). A második kezelési ciklusban (12 hónappal a kezdeti kezelési ciklus után): 12 mg/nap, három egymást követő napon (teljes dózis: 36 mg).
- Ocrevus (ocrelizumab): 600 mg, hathavonta, intravénás infúzióban beadva. Az első dózis két részletben, két hét különbséggel adva.
- Kesimpta (ofatumumab): 20 mg, négyhetente, subcutan, az első 14 nap során háromszor (az 1, a 7. és a 14. napon) adva. A heti dózis 20 mg.
- Tysabri (natalizumab): 300 mg, négy- vagy hathetente, intravénás infúzióban, vagy 2 \times 150 mg egy időpontban, subcutan beadva.
- Novantron (mitoxantron): kumulatív dózis: 120–140 mg/m² háromhavonta, 12 mg/m² dózis (**6. táblázat**).

6. táblázat. A sclerosis multiplex betegségmódosító kezelése

Név	Gyógyszer-név	Beadás módja	Adagolás gyakorisága	Indikáció	Mellékhatások	Ajánlott tesztek
Tradicionális injekciók						
IFN β -1a	Avonex®	intramuscularis	30 μ g hetente 1 \times	CIS, RRSM, gyermekkori SM	lokális injekciós reakció, influenzaszerű tünetek, fejfájás Figyelmeztetések: ITP, pajzsmirigy-diszfunkció, ritkán autoimmun hepatitis	májfunkció, rutin hematológia
IFN β -1a	Plegridy®	subcutan, intramuscularis	125 μ g kéthetente 1 \times			
IFN β -1a	Rebif®	subcutan	44 μ g hetente 3 \times			
IFN β -1b	Betaferon® Extavia®	subcutan	250 μ g másnaponta			
glatiramer-acetát (GA)	Copaxone® Remurel®	subcutan	40 mg hetente 3 \times vagy 20 mg naponta	CIS, RRSM	lokális injekciós reakció, lipoatrophia, mellkasi szorítás	májfunkció, rutin hematológia
Orális készítmények						
teriflunomid	Aubagio®	per os	14 mg naponta	RRSM, gyermekkori SM	fejfájás, hajvékonyodás Figyelmeztetések: Steven–Johnson-szindróma, hepatotoxicitás, magzati károsodás	vérkép (lymphocyta, thrombocyta!), máj-funkció, vérnyomás, okkult fertőzés kizárása a kezelés előtt, perifériás neuropathia monitorozása a kezelés alatt

(Folytatás a következő oldalon)

Név	Gyógyszer-név	Beadás módja	Adagolás gyakoriság	Indikáció	Mellékhatások	Ajánlott tesztek
dimetil-fumarát (DMF)	Tecfidera®	per os	240 mg naponta 2×, egy hét titrálás után	RRSM, gyermek-kori SM	kipirulás, gastrointestinális zavarok Figyelmeztetések: lymphopenia	vérkép, májfunkció
diroximel-fumarát	Vumerity®					
fingolimod	Gilenya®	per os	0,5 mg naponta	RRSM, gyermek-kori SM	fejfájás Figyelmeztetések: rebound szindróma, tumefaktív laesiók, maculaedema, bradycardia/atrioventricularis blokk, májtoxicitás, hypertonia, fertőzések, malignitás rizikó, magzati rizikó	vérkép, májfunkció, az első dózis monitorozása (pulzus, vérnyomás, EKG), okkult fertőzések kizárása, szemészeti és bőrgyógyászati vizsgálat
ozanimod	Zeposia®	per os	0,92 mg naponta – titrálást igényel	RRSM	nasopharyngitis, fejfájás, felső légúti infekció Figyelmeztetések: kezeletlen alvási apnoe, egyidejű MAOI használat	vérkép, májfunkció, vérnyomás, okkult fertőzések kizárása, bőrgyógyászati vizsgálat
posenimod	Ponvory®	per os	20 mg naponta	RSM	nasopharyngitis, felső légúti fertőzés Figyelmeztetések: bradycardia, hepatobiliaris betegségek, pulmonológiai események, maculaedema, konvulzió	vérkép, májfunkció, vérnyomás, okkult fertőzések kizárása, bőrgyógyászati vizsgálat
siponimod	Mayzent®	per os	2 mg naponta – titrálást igényel	SPSM	Figyelmeztetés: CYP2C9*3/*3 genotípus	CYP2C9 genotípus meghatározása, vérkép, májfunkció, vérnyomás, bőrgyógyászati rákszűrés
kladribin	Mavenclad®	per os két kezelési cikluson keresztül egy kumulatív dózis: 3,5 mg/tskg/2 év	1. ciklus: az év 1. és 5. hetében, négy vagy öt egymást követő napon 2. ciklus: 12 hónappal az 1. ciklus után, ismételve a ciklust	RRSM	fejfájás, felső légúti infekció HSV profilaxis kell, ha Ly < 0,2 G/l Figyelmeztetések: lymphopenia, malignitás rizikó, magzati rizikó	vérkép, májfunkció, okkult fertőzések kizárása, daganatszűrés
Magas hatékonyságú készítmények (monoklonális ellenanyagok)						
alemtuzumab	Lemtrada®	intravénás infúzió két kezelési cikluson keresztül	1. ciklus: 12 mg/nap öt egymást követő napon 2 (ciklus (12 hónappal az 1. ciklus után): 12 mg/nap három egymást követő napon	RRSM	infúziós reakció, fertőzések (herpes), szekunder autoimmun betegségek (pajzsmirigy, vese ITP)	okkult fertőzés kizárása a kezelés előtt, vérkép, májfunkció, pajzsmirigyfunkció, vizeletvizsgálat 48 hónapig, a kezelés befejezése után is!

Név	Gyógyszer-név	Beadás módja	Adagolás gyakoriság	Indikáció	Mellékhatások	Ajánlott tesztek
natalizumab	Tysabri®	intravénás, subcutan	négy (hat) hetente 300 mg	RRSM	fertőzések, PML Figyelmeztetés: natalizumab elleni antitest-pozitivitás a kezelés első három hónapjában – hiperszenzitivitási reakció	kontrasztos agyi MRI, JC-vírus-teszt a kezelés megkezdése előtt, PML-re utaló tünetek esetén kontroll-MRI, liquorvizsgálat JC-vírus-tesztre
ocrelizumab	Ocrevus®	intravénás	600 mg hathavonta	RRSM, PPSM	infúziós reakció (ritka), fertőzések (herpes, hepatitis)	vérkép, immunglobulin G- és M-szint, okkult fertőzések kizárása
ofatumumab	Kesimpta®	subcutan	20 mg havonta	RRSM		
mitoxantron	Novantron®	intravénás, kumulatív dózis: az élet során 140 mg/m ²	háromhavonta 12 mg/m ² /intravénásan	RRSM, SPSM	szívkárosodás, hajhullás, leukaemia, fertőzések	A terápia megkezdése előtt balkamra-funkció ejekciósfrakció-vizsgálata (ha EF < 50%, a terápia kontraindikált). Minden kezelés előtt ejekciós frakció és rutin hematológiai paraméterek vizsgálata

7. táblázat. A sclerosis multiplex betegségmódosító készítmények hatásmechanizmusa

Hatásmechanizmus	Készítmények
Immunmoduláns-pleiotrop hatás	IFN, GA, DMF
Lymphocytaszaporodás (proliferáció) eloszlás	TF, mitoxantron
Lymphocytamigráció (mozgás) gátlása	natalizumab, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponnesimod
Lymphocytadepletio (ciklusterápia)	alemtuzumab, kladribin, ocrelizumab, ofatumumab

4.2.3.2. AZ SM-BETEGSÉG-MÓDOSÍTÓ KEZELÉS (DMT)

Cél: a betegségaktivitás gátlása és a rokkantság kialakulásának késleltetése vagy megelőzése a központi idegrendszeri gyulladásos folyamatok kivédésével. A hatásosságot a relapszusok, az MRI-aktivitás és a progresszió értékelésével mérik, átlagosan egyéves időintervallumban (**7. táblázat**).

Fogalmak

Betegségaktivitás: a klinikai relapszusok (gyakorisága, a kialakult klinikai tünetek súlyossága, időtartam, lokalizációja, regresszióra való hajlam) és/vagy az MRI-aktivitás (kontraszthalmozó T1-, új vagy megnagyobbodott T2-elváltozások) alapján.

Átlagos betegségaktivitás: ≤ 1 klinikai relapszus évente jó betegségprognózissal rendelkező betegeknél, és nem állnak fenn a magas betegségaktivitás kritériumai.

Magas betegségaktivitás:

Kezelésben nem részesülő betegek esetében:

a) klinikai relapszus a betegség kezdete óta eltelt (körülbelül) első évben és szubklinikai MRI-aktivitás (Gd⁺, T1- és növekvő vagy új T2-laesiók) rossz betegségprognózissal rendelkező betegnél;

b) két vagy több klinikai relapszus a betegség kezdete óta eltelt (körülbelül) első évben, MRI-aktivitással vagy a nélkül.

Immunmoduláns kezelésben részesülő betegek esetében, az utóbbi egy évben:

a) klinikai relapszus és szubklinikai MRI-aktivitás, vagy

b) legalább két klinikai relapszus MRI-aktivitás nélkül,

vagy

c) ≥ 1 gadoliniumhalmozó vagy ≥ 3 új vagy növekvő T2-laesio MRI-vizsgálattal.

Eszkalációs kezelés: átlagos betegségaktivitásban alkalmazott kezelés. A kezdeti kezeléshez alacsonyabb hatásfokú, ismert és viszonylag biztonságos kockázati profillal rendelkező terápiákat választunk. Ha – a kellemetlen hosszú és rendszeres kezelés ellenére – a betegség aktivitása továbbra is fennáll/kiújul, akkor a kezelést egyre hatékonyabb terápiára váltjuk. A váltás személyre szabott.

Nagy hatékonyságú kezelés: magas betegségaktivitásban alkalmazott kezelés. Két különböző terápiás koncepció létezik:

1. *Fenntartó terápia:* a hatása gyorsan kialakul, és a kezelés abbahagyása után reverzibilis, azaz a betegségaktivitás a felfüggesztést követően visszatér: a natalizumab és a SIP-receptor-modulátorok (valamint az anti-CD20 ocrelizumab és ofatumumab, bár a hatásmechanizmus miatt korlátozottan) tartoznak ebbe a csoportba;

2. *Indukciós vagy ciklusos/pulzáló vagy immunrekonsztitúciós terápia:* a gyógyszer felezési idejét jelentősen meghaladó immunológiai hatás. Rövid kezelési ciklusok alkalmazása, amelyek hosszan tartó hatást fejtenek ki az immunrendszerre. A kezelés az immunsejtek deplécióját eredményezi, amelyet azok repopulációja követ, amit korai kezelésként, indukcióként jelölünk. A hatékony terápiás válasz elhúzódóan, éveken át jelentkezhet. Esetleg tartós terápiamentes betegségstabilitás is elérhető: az alemtuzumab és a kladribin (részben az ocrelizumab és az ofatumumab) tartozik ebbe a csoportba. (8. táblázat.)

8. táblázat. Demográfiai és klinikai/radiológiai jellemzők, amelyek a diagnózis felállításakor SM-ben rosszabb prognózist jelezhetnek

Demográfiai jellemzők	Klinikai/radiológiai jellemzők
40 év feletti életkor	relapszus frekvenciája
	relapszus súlyossága
	>1 mérsékelt vagy súlyos relapszus
férfi	szteroid vagy kórházi kezelés szükséges
	a napi tevékenységet súlyosan akadályozza
	>1 funkcionális rendszer érintett
nem fehér etnikum	súlyos motoros/cerebellaris/ agytörzsi érintettség
	felépülés a relapszusból
	nem teljes felépülés
társbetegségek	MRI
	új gadoliniumhalmozó T1- vagy T2-súlyozott laesio
	T2-súlyozott laesio térfogat-növekedése
	gerincevelői laesio
	korán jelentkező agyi atrophia

Kezelési ajánlások

Kezelésindítás

CIS, McDonald-kritérium szerint meghatározott SM, RR SM

1. Betegségmódosító terápiát csak olyan SM-centrumban lehet indítani és folytatni, ahol a kezelőorvos jártas az

SM kezelésében, képes a betegek megfelelő ellenőrzésére (laboratórium és MRI-feltételek), valamint a mellékhatások korai felismerésére és kezelésére (A).

2. IFN és GA adható azon CIS-ben szenvedő betegeknek, akiknél a megjelenés erősen SM-re utal (A).

3. Aktív RSM esetén a korai kezelés felajánlása szükséges (A). A gyógyszerek széles választékából [interferon β -1b, interferon β -1a (intravénás, intramuscularis), peginterferon β -1a, glatiramer-acetát, teriflunomid, dimetil-fumarát, kladribin, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponezimid, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab és alemtuzumab] a választás a kevésbé hatékonytól a nagyon hatásos felé haladva, a beteggel történő megbeszélés alapján, az alábbi tényezőkön alapuljon:

- a háttérben lévő betegségprogresszió;
- a betegség súlyossága, klinikai és radiológiai aktivitása;
- a beteg jellemzői és társbetegségei;
- a gyógyszer biztonságossági profilja;
- a gyógyszer hozzáférhetősége;
- családtervezés;
- a beteg preferenciái.

4. RRSM-ben az interferon- β -1b-, interferon β -1a- (subcutan, intramuscularis), peginterferon β -1a-, glatiramer-acetát-, teriflunomid-, dimetil-fumarát-, kladribin-, fingolimod-, siponimod-, ozanimod-, ponezimid-, natalizumab-, ocrelizumab-, ofatumumab- és alemtuzumabkezelést ajánljuk. A beteggel folytatott megbeszélés során figyelembe kell venni a betegség aktivitásának mértékét, valamint az egyes gyógyszerek eltérő biztonságossági és tolerálhatósági profilját. Figyelembe kell venni az immunszuppresszió és a fertőzésekre való fogékonyság kockázatát a kezelés megkezdését követő néhány héten belül, az immunrendszert gyengítő tulajdonságú vagy elsődleges immunszuppresszív szerekkel (például ocrelizumab, rituximab, kladribin, alemtuzumab, ofatumumab, és valamennyi szfingozin-1-receptor-modulátor gyógyszer) végzett terápia megkezdése előtt.

5. Fontolja meg, hogy a betegség aktivitásának mértékétől (akár klinikai, akár MRI vizsgálat eredményei alapján) és a beteg sajátosságaitól függően korán nagyobb hatékonyságú DMT-t válasszon.

6. Magas betegségaktivitás esetén fontolja meg a nagy hatékonyságú DMT-vel történő kezelést, figyelembe véve, hogy a különböző DMT-k terápiás hatása eltérő idő alatt alakul ki. A leggyorsabb terápiás hatás natalizumabkezeléssel érhető el (A). Amennyiben JCV-pozitív betegeknél gyors terápiás hatásra van szükség, a PML kockázatának elemzése és annak a beteggel történő megbeszélése után a natalizumabkezelés is mérlegelhető.

SPSM

7. SPSM-ben, akiknél bizonyítékok vannak a gyulladáshoz vezető aktivitásra (relapszusok és/vagy MR aktivitás), a siponimodot ajánljuk (A). A jelen útmutató 4. ajánlásában

leírtak szerint a relapszussal járó SM kezelésére használt egyéb DMT-k alkalmazását is meg lehet fontolni, figyelembe véve azok hatékonyságát, a betegek elvárásait, valamint a biztonsági és tolerálhatósági kérdéseket.

[Kanadai ajánlás: a jelenlegi DMT fenntartását vagy eszkálálását javasolja olyan betegeknél, akik SPMS-re váltanak át, és továbbra is aktív betegségben szenvednek (relapszusok, új MRI-elváltozások). A kezelést fenn lehet tartani, de nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akik stabilak, akiknek nincs relapszusok, vagy akiknél nem igazolható a rokkantság progressziója.]

PPSM

8. Az ocrelizumab a PP SM korai és (klinikailag és/ vagy radiológiai) aktív szakaszában ajánlott (A). (9. táblázat.)

Immunmoduláns kezelésre adott válasz

Fogalmak

Suboptimális terápiás válasz: a kezelés során betegségaktivitás jelei észlelhetők. A terápiás választ az RRSM korai szakaszában – különös tekintettel az első két évre – értékelni kell, hogy meghatározzuk a terápia hatásosságát. A kezelésre adott válasz értékelését ezután is rendszeres időközönként el kell végezni. Az értékelésnek – klinikai és radiológiai eredmények felhasználásával – legalább két időponton kell alapulnia.

MEDA: minimális betegségaktivításra van bizonyíték. Nincs relapszus, a kezelés első évében <3 új T2-elváltozás van, és nincs Gd-halmozás.

NEDA: nincs klinikai és radiológiai bizonyíték a betegség aktivitására. Relapszus, a rokkantság progressziója és az MRI-felvételen T1 Gd-halmozó laesiók vagy növekvő méretű/számú T2 fokozott jelintenzitású góccok nem észlelhetők.

A betegségre/kezelésre adott válasz monitorozása és a kezelés módosítása

A kezelés során csak minimális betegségaktivitás engedhető meg (MEDA).

A kezelésoptimalizálás elve: a nem megfelelő válasz korai felismerése egy adott DMT-re. Ez történhet a hatékonyság vagy a tolerálhatóság hiánya, esetleg a pontatlan gyógyszeradagolás miatt (szuboptimális terápiás válasz). Ilyenkor át kell térni egy hatékonyabb terápiára. A kezelés első két évében ennek kiemelt jelentősége van!

9. A betegség alakulásának értékelésére az MRI és a klinikai mérések kombinálása javasolt.

10. A DMT-vel kezelt betegek terápiás válaszáának értékelésére SM-protokollnak megfelelő agyi (spinalis) MRI-t kell végezni: a kezelés indítása vagy kezelésváltás előtt, a kezelés megkezdését követő három-hat hónapon belül (alemtuzumab és kladribin esetén két év múlva), és összehasonlítólólag, a kezelés alatt évente, azaz 12, 24 és 36 hónappal a kezelés megkezdése után (alemtuzumab és

9. táblázat. Az SM betegségmódosító terápiája

		McDonald-féle relapszáló SM		Progresszív SM			
CIS		RRSM		SPSM		PPSM	
Betegségmódosító terápiák		Betegségaktivitás	magas/agresszív	pulzusterápiák: alemtuzumab, kladribin, ocrelizumab	relapszusokkal	MRI-aktivitással	klinikai és MRI aktivitással
				folyamatos kezelések: natalizumab, ofatumumab, sphingozin-1-foszfát, modulátorok: fingolimod, ozanimod, ponesimod	interferon-β-1b subcutan, kladribin, ocrelizumab, ofatumumab, ponesimod, siponimod, (mitoxantron)	siponimod	ocrelizumab
	glatiramer-acetát subcutan, interferon β-1a intramuscularis, interferon-β-1a subcutan, interferon-β-1b subcutan	alacsony/közepes		dimetil-fumarát, glatiramer-acetát, interferonok, teriflunomid			

A rendelkezésre álló gyógyszerek betűrendben vannak felsorolva, nem erősség vagy preferencia szerint. Mitoxantron: kedvezőtlen mellékhatásprofilja és a kumulatív maximális dózis miatt ritkán alkalmazzák. Natalizumab: intravénás és subcutan egyaránt. Interferonok: interferon-beta-1a intramuscularis, interferon-beta-1a subcutan, interferon-beta-1b subcutan, pegilált interferon-beta-1a subcutan/intramuscularis. A terápia típusára (valamint a terápiás koncepcióra) vonatkozó döntések a betegség aktivitásának és súlyosságának szintjétől függenek.

10. táblázat. A terápiaváltás javasolt kritériumai RR SM-ben. A szuboptimális terápiás válasz értékelése

	Minor	Major
Relapszusráta	egy relapszus a kezelés első két évében	≥2 relapszus a kezelés első évében
Relapszus súlyossága	enyhe	
	nincs funkcionális károsodás	mérsékelt vagy súlyos funkcionális károsodás
	nincs motoros, cerebellaris, agytörzsi, vegetatív érintettség	motoros, cerebellaris, agytörzsi, vegetatív érintettség
	teljes felépülés a hat hónap alatt	nincs teljes felépülés
	nincs funkcionális károsodás	funkcionális károsodás
	EDSS-változás: ≤1 pont a hatodik hónapra	EDSS-változás: >1 pont a hatodik hónapra*
MRI-aktivitás (évenkénti értékelésre vonatkoztatva)	egy új laesio	≥3 új laesio a terápia alatt**

* >1,5 pont, ha az alapvonal EDSS 0. Ha az alapvonal EDSS >5,5, minden EDSS-változás komoly aggodalomra ad okot.

** >1 gerincvelő-elváltozás komoly aggodalomra adhat okot.

A fő kritériumok bármelyikét teljesítő betegeknél úgy kell tekinteni, hogy a válasz nem optimális, és azonnali kezelésmódosítás javasolt.

kladribin esetén a 36. és a 48. hónapban). Az MRI-vizsgálat időzítését a következő szempontok figyelembevételével kell elvégezni:

- a gyógyszer hatásmechanizmusa (különösen a terápiás hatás kialakulásának sebessége);
- a betegség aktivitása (beleértve a klinikai és MRI-méréseket).

11. A DMT-vel kezelt betegek kezelési válaszában MRI-monitorozásakor az új vagy egyértelműen meggyobbodott T2-elváltozások mérését részesítse előnyben, amit a gadolíniumhalmozó laesiók értékelése is kiegészíthet. Szükséges:

- kiváló minőségű, SM protokoll szerinti, legalább 1,5 T térerővel rendelkező gépeken végzett MRI-vizsgálatok (lehetőség szerint azonos intézményben);
- az MRI-ben a beteg azonos pozicionálása;
- SM-ben jártas radiológus általi értékelés.

A minor kritériumok teljesülése esetén minimális betegségaktivitás van jelen. A terápiaváltás mérlegelhető, ha a minor kritériumok kombinálódnak, és a klinikai mellett MR-aktivitás is jelen van (**10. táblázat**). Az értékelésnél figyelembe kell venni az adott gyógyszerhatás kialakulásának idejét (**11. táblázat**). A kezelésre adott választ a teljes klinikai hatás elérése után kell értékelni.

12. Azoknak a DMT-vel kezelt betegeknek, akiknél a **12. táblázat** szerint értékelve a betegség aktivitásának bizonyítéka kimondható, hatékonyabb gyógyszert ajánljon. A PML-lel kapcsolatos éberség olyan betegek esetében ajánlott, akik olyan DMT-kezelésről állnak át, amelyeknél ismert a PML kockázata: alapvetően a natalizumab (illetve a dimetil-fumarát, a fingolimod és az ocrelizumab). Natalizumabról történő váltás esetén, CSF-ben a lumbálpunkció

11. táblázat. A különböző DMT hatások kialakulásának ideje

Betegségmódosító kezelés	A hatás kialakulásának ideje
natalizumab	egy hónap
IFN-β	három hónap
teriflunomid	
dimetil-fumarát	
fingolimod	
ocrelizumab	
ofatumumab	
glatiramer-acetát	hat hónap
kladribin	két év
alemtuzumab	

is megfontolható a John Cunningham-vírus (JCV) kizárására, különösen, ha kladribinre vagy alemtuzumabra váltanak. A váltás után – a PML kialakulásának lehetősége miatt – 6–12 hónapig éberség javasolt (carry-over PML).

13. Hosszan tartó hatású gyógyszerekkel (alemtuzumab vagy kladribin) kezelt SM-betegeknél, ha a betegség aktivitása a kezelés befejezése előtt (például az első és a második ciklus között) jelentkezik, egy másik DMT-re váltás helyett mérlegelje a terápiás dózis befejezését.

14. Az alemtuzumabkúra első két ciklusa után legalább egy év különbséggel, ha a betegség aktivitása nem mérséklődött teljesen, vagy a stabilitási periódus után újra megjelenik, fontolja meg további alemtuzumabkúra felajánlását, figyelembe véve a lehetséges előnyök és mellékhatások közötti egyensúlyt.

12. táblázat. Terápiaváltás esetén szükséges várakozási idő

Megszűnt betegség-módosító kezelés	Kimosási idő nagy hatékonyságú vagy indukciós terápia indítása előtt
interferon-β és glatiramer-acetát	nem szükséges várakozási idő
dimetil-fumarát	nem szükséges várakozási idő, de lymphopenia esetén a kezelés megkezdése előtt meg kell várni a lymphocytaszám normalizálódását (> 800/mm ³)
fingolimod	≥ 4 hét, a kezelés megkezdése előtt normalizálódjon a lymphocytaszám
siponimod	10 nap
natalizumab	≥ 4–8 hét
teriflunomid	gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása off label engedéllyel
ocrelizumab, ofatumumab	≥ 3–6 hónap
alemtuzumab, kladribin	≥ 6–12 hónap az utolsó dózist követően (a kezeléssel összefüggő hatások remissziójáig eltelt tényleges időtartam nem ismert)
azathioprin, mitoxantron	> 6–12 hónap

Várakozási idő egyéb gyógyszerekről való átállás esetén

15. Az additív immunhatás elkerülése érdekében figyelembe kell venni a másik kezelés felezési idejét és hatásmechanizmusát. A kezelés megkezdése előtt teljes vérképvizsgálattal (lymphocytaszám, szükség esetén lymphocytaltípusok) ajánlott ellenőrizni a korábbi kezelés immunhatásainak megszűnését. A lymphocytaszám normalizálódását meg kell várni.

A kezelés biztonsága és ellenőrzése

16. A DMT-vel kezelt betegek kezelése biztonságosságának ellenőrzésekor – szabványos referencia agyi MRI-t követően – az alábbi időpontokban végezze a kontrollokat:

- alacsony kockázattal rendelkező betegeknél évente PML-re;
- nagy kockázattal rendelkező betegeknél (JC-vírus-pozitivitás, 18 hónapnál hosszabb natalizumabkezelés) gyakrabban (három–hat havonta);
- nagy PML-kockázattal jellemezhető betegek gyógyszerelváltása esetén az előző gyógyszer befejezésekor és az új kezelés megkezdését követően.

17. JCV-pozitív egyéneknél, a PML kockázatának minimalizálása érdekében, a betegek intravénás és subcutan

natalizumabbal történő kezelésekor a stabilitási időszak (egy év) után fontolja meg a hathetes intervallumra való átállást.

18. A betegség diagnózisakor az oltási/ellenanyag-státusz felmérése javasolt. Ha vakcinálásra van szükség, akkor célszerű azt mihamarabb megtenni, de legkésőbb az alemtuzumab-, fingolimod-, kladribin-, ocrelizumab-, ofatumumabterápia megkezdése előtt, ha a betegség aktiválása megengedi.

VZV-ellenanyag-negatív beteg esetén vakcináció ajánlott. Az olthatóság elbírálására szükség esetén irányítsuk oltási szakemberhez a beteget.

Gyakorlati teendők nagy hatékonyságú készítmények beállítása esetén

A kezelés megkezdése előtt:

- dokumentált betegfelvilágosítás a terápia kockázatairól, a fogamzásgátlás szükségességéről, a várandósság tervezésének lehetőségéről (A);
- a terápia megkezdése előtt három hónapon belül SM-protokoll szerint koponya-MR-felvétel szükséges (A);
- elvégzendők az adott gyógyszer beállításakor szükséges biztonságossági vizsgálatok: vérkép, máj- és vese-funkció, HSV-, VZV-szerológia, hepatitis B-, C-szerológia, emellett klinikai gyanú esetén, valamint a rizikócsoportokban HIV-teszt, TBC-teszt (A);
- a következő kezelés megkezdése előtt a vérvizsgálati eredményeknek (például lymphocytaszám, májenzimek) a normális tartományban kell lenniük. A teriflunomid abahagyásakor a gyógyszer kimosására aktív eliminációs protokollt kell alkalmazni (A).

A terápia ellenjavallt:

- szisztémás gombafertőzések (például *Candida*) az elmúlt hat hónapban;
- zajló aktív fertőzések (húgyúti fertőzések, tüdőgyulladások, herpes simplex, herpes zoster fertőzés);
- igazolt oportunist fertőzés az elmúlt három hónapban (például cryptococcus, toxoplasma, CMV);
- HIV-fertőzés;
- krónikus vírusfertőzés (például hepatitis);
- krónikus vagy kiújuló bakteriális fertőzések (például tuberculosis);
- aktív malignoma (lehetséges kivételek: kezelt in situ carcinoma, 5–10 évet meghaladóan nem kiújuló, kezelt carcinoma);
- szervátültetés aktuális immunszuppresszióval.

A kezelés során:

- a kezelés első évében háromhavonta neurológiai kontrollvizsgálat és EDSS felvétele szükséges, félévente 9HPT, 25FWT, kognitív működés szűrővizsgálata, Symbol Digit Modalities Test (SDMT), évente BICAMS vizsgálat, amennyiben rendelkezésre áll és Beck-depressziós kérdőív felvétel. Betegségstabilitás esetén hathavonta neurológiai kontrollvizsgálat lehet;

– a betegeket az infúziós kezelés alatt és azt követően egy órán keresztül meg kell figyelni, és rá kell kérdezni az előző infúziót követő 24 órán belüli panaszokra (natalizumabnál csak az első hat hónapban), és a beteget a javaslatnak megfelelő premedikációban kell részesíteni.

– A kezelés megkezdését követően végzett MRI-vizsgálatok időzítését a 9. pontban részleteztük.

A kezelés felfüggesztése és a betegség újraaktiválódása

19. Ha a nagy hatékonyságú DMT-vel végzett kezelést akár a hatástalanság, akár a mellékhatás kockázata miatt leállítják, fontolja meg egy másik, nagy hatékonyságú DMT-vel történő kezelés megkezdését, figyelembe véve a következő tényezőket:

– a kezelés előtt és alatt jelentkező klinikai és MRI-aktivitás;

– a megelőző DMT farmakokinetikája és immunológiai aktivitása;

– a betegség újrainduló aktivitásának vagy akár visszaesésének a lehetősége (különösen natalizumab és SIP-receptor-gátló esetén).

20. Stabil betegnél (klinikai és MRI-vizsgálat eredményei), akinél nem észlelhető biztonsági és tolerálhatósági probléma, a DMT folytatása ajánlott, figyelembe véve a következő körülményeket:

– betegjellemzők és társbetegségek;

– gyógyszerbiztonsági profil;

– családtervezés;

– a beteg preferenciája.

Megjegyzés: A kanadai ajánlás RR és PSM esetében is a kezelés leállítását is megfontolhatónak tartja, ha az évente történő újraértékelés során a haszon és a kockázat módosul.

RR SM-ben megfontolható a deeszkaláció azoknál a 60 év feletti, több mint öt éve krónikus immunszuppresszív terápiában részesülő betegeknél, akik klinikailag több mint öt éve stabilak. A betegség öt év feletti stabilitása fiatalabb betegeknél (<60 év) valószínűleg nem jelzi a kezelés sikerességét, és esetükben általában fenntartó terápia szükséges.

PSM-ben megfontolható a kezelés megszakítását azoknál az inaktív betegeknél, akiknél progresszió igazolható, akiknél hosszabb ideig (>5 év) nincs új gyulladásos betegségaktivitás, illetve a 60 év feletti, progrediáló betegeknél több mint két éves inaktivitás után. A betegség aktivitásának hiánya azonban terápiás hatást is jelezhet, a kezelés abbahagyása pedig a betegség aktivitásának növekedését eredményezheti!

A kezelés abbahagyását követő első néhány évben, progresszív betegség esetében is, az áttörő betegségaktivitás azonosítása érdekében 6–12 havonta szoros klinikai és éves MRI-monitorozás javasolt. Javasolt a DMT újraindítása, ha klinikai/radiológiai bizonyíték van a betegség aktivitására.

Ajánlott irodalom

- Bayas A, Berthele A, Hemmer B, Warnke C, Wildemann B. Controversy on the treatment of multiple sclerosis and related disorders: positional statement of the expert panel in charge of the 2021 DGN Guideline on diagnosis and treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases and MOG-IgG-associated disorders <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00139-8>
- Hacke W. Neurological Research and Practice 2021;3:45. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00101-8>
- Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, et al; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis. France4MS) and the Société Française de la Sclérose En Plaques (SFSEP). How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord* 2021;53:103076. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076>
- Freedman, M, Devonshire, V, Duquette, P, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: canadian MS working group recommendations. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 2020;47:437-55. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>
- Montalban X, Morrow SA, Oh J, Rotstein D, Yeh EA; Canadian MS Working Group. *Can J Neurol Sci* 2020 Jul;47(4):437-55. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/ EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25:215-37. <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
- 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. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
- Sorensen PS, Centonze D, Giovannoni G, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420935019. <https://doi.org/10.1177/1756286420935019>
- Wiendl H, Gold R, Zipp F, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Multiple sclerosis therapy consensus group. MSTCG): answers to the discussion questions. *Neurol Res Pract* 2021;3:44. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00140-1>
- Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211039648. <https://doi.org/10.1177/17562864211039648>
- Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple sclerosis treatment consensus group (MSTCG): position paper on disease-modifying treatment of multiple sclerosis 2021 (white paper). *Nervenarzt* 2022;92:773-801. <https://doi.org/10.1177/17562864211039648>

4.2.3.3. SM ÉS GYERMEKVÁLLALÁS

Gyermekvállalás

Az SM nem befolyásolja a termékenységet, a spontán vetélés rizikóját. A terhesség hosszú távon nem növeli az SM-betegség progressziójának (fogyatékoság) rizikóját. A terhességet tervezni kell és konzultálni a gondozó orvossal. Ha a terhesség nem kívánatos, fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az immunmoduláns készítmények nem lépnek kölcsönhatásba a hormonális fogamzásgátlókkal. Az SM és a kezelésében alkalmazott tüneti gyógyszerek szexuális diszfunkciót okozhatnak direkt (libidósökkenés, erekciózavar, hüvelyszárazság, orgazmusképtelen-

ség) és indirekt módon más tünetekkel (hólyagműködés zavara, fatigue, spasticitas, depresszió). Minden fogamzóképes nőt tájékoztatni kell arról, hogy a legtöbb immunmoduláns/immunszuppresszív (DMT) kezelés terhesség alatt nem engedélyezett. A nemzetközi szakmai ajánlások a legtöbb DMT esetében eltérnek az alkalmazási előirattól (ennek megfelelően a DMT alkalmazása terhesség és szoptatás alatt „off-label” kezelésnek minősül). Az immunmoduláns kezelést nem javasolt halasztani a jövőben tervezett terhesség miatt. Az immunmoduláns kezelést nem szabad hirtelen felfüggeszteni, ha terhesség alakult ki, hanem a lehető leghamarabb a gondozó orvoshoz kell fordulni tanácsért.

Várandósság: az SM-betegség önmagában nem eredményez veszélyeztetett terhességet. Természetes körle-folyásból (főként kezeletlen SM-populációnál) nyert adatok alapján a terhesség alatt a relapszusok gyakorisága csökken, különösen a második, harmadik trimeszterben, a terhességet követő első három (hat) hónapban azonban minden negyedik egyénnél számíthatunk relapszusra. Míg sok nő a terhesség alatt az SM-tünetek javulását észleli, más tünetek rosszabbodhatnak (például fatigue, egyensúly, hólyagműködés, különösen a terhesség késői szakaszában). A Bell-paresis, a neuropathiák, például a carpalis alagút szindróma, illetve a meralgia paraesthetica gyakori a terhesség vége felé, amelyeket el kell különíteni az SM-relapszustól. Betegségaktivitás esetén a terhesség halasztása javasolt. Ha az orvos tanácsa ellenére a beteg a terhesség mellett dönt, akkor terhesség alatt a natalizumab alkalmazása megfontolható. A D-vitamin-szupplementáció folytatása is javasolt. A folsav és a vas fogyasztása, szülészeti utasítás alapján, lehetőség szerint már a teherbeesés előtt megkezdve javasolt.

In vitro fertilizáció: a mesterséges megtermékenyítés (IVF, ART) során alkalmazott gonadotropin-felszabadító hormon-agonisták növelhetik a relapszus rizikóját. In vitro megtermékenyítés esetén, mielőtt megkezdik a mesterséges megtermékenyítés gyógyszeres kezelését, az SM-gondozó teammel is konzultálni kell. A terhesség tervezéséhez hasonlóan az ART is az SM jól kontrollált, inaktív fázisában javasolt.

Szülés: az SM nem befolyásolja a szülés vezetését, az epidurális érzéstelenítésben, spontán, természetes úton is történhet, szignifikáns fogyatékoság esetén (például spasticitas) azonban a nőgyógyászati gondozáson a császármetszés szükségességét kell fontolóra venni. A szülést követő depresszió rizikója miatt ez irányú monitorozás szükséges. Az SM jövőbeli kezelésének hasznát illetően nincs bizonyíték a köldökzsinórvér-bankolás javallatára (összejterápia).

MRI-vizsgálat: terhesség alatt nem kontraindikált MRI-vizsgálat végzése (lehetőség szerint csak a 12. gestációs hét után javasolt), de a gadolínium mint kontrasztanyag alkalmazása ellenjavallt, és a vizsgálat indokoltsá-

gát minden esetben egyénileg kell mérlegelni. Bizonyos ajánlások szerint a vizsgálat elvégzése csak 1,5 T MR-készülékkel javasolt. Szoptatás alatt az MRI-vizsgálat nem kontraindikált, gadolínium kontrasztanyag adása azonban csak igen indokolt esetben javasolt, bár a makrociklikus gadolíniumalapú kontrasztanyag adását követően a szoptatást elvileg nem kell felfüggeszteni. Szülés után két-három hónappal MRI-kontroll javasolt.

Relapszuskezelés a terhesség alatt: a várandósság során bekövetkező relapszus esetén megfontolható a nagy dózisú, rövid szteroid (a metilprednizolon, prednizolon preferált) lökéskezelés, az infekció (például urogenitalis fertőzés) kizárása azonban kiemelt jelentőségű! Az első trimeszterben adott szteroidkezelés potenciálisan megnöveli az orofaciális záródási rendellenességek kialakulása, valamint az alacsonyabb születési súly kockázatát, és a gestációs diabetest precipitáló hatása sem zárható ki teljes biztonsággal. Mindezeket, különösen az első trimeszterben, figyelembe kell venni, amikor mérlegeljük a relapszus kezelésének szükségességét. Súlyos, szteroidkezelésre nem reagáló relapszus esetén plazmaferéziskezelés végezhető.

Betegségmódosító. DMT) kezelés a terhesség alatt: mivel a terhesség tervezése az SM inaktív fázisában javasolt, az SM-beteg anyák többsége a terhességet megelőző évben még DMT-kezelés alatt áll. A legtöbb DMT nem adható terhességben. A DMT-kezelést a terhesség előtt eltérő időpontokban javasolt leállítani, ezen időtartamok ismerete alapvető fontosságú (**13. táblázat**).

β-interferonok

2019 óta a hivatalos gyógyszerelőírás szerint a β-interferonok adása terhesség alatt nem kontraindikált.

Szakmai ajánlás (a gyógyszer alkalmazási előírásával összhangban): alkalmazását a terhesség létrejöttéig folytassuk, aktív betegség esetén a terhesség alatt is megfontolható a kezelés folytatása.

Glatiramer-acetát

Szakmai ajánlás: alkalmazását a terhesség létrejöttéig folytassuk, aktív betegség esetén a terhesség alatt is megfontolható a kezelés folytatása. Ha az IFN/GA alkalmazása a terhesség alatt abbamaradt, akkor terhességet követő újraindítás esetén hónapokba telik a teljes hatékonyság kialakulása, így e szerek a szülést követő első néhány hónapban nem feltétlenül csökkentik a relapszus kialakulásának kockázatát.

Dimetil-fumarát

345 terhességre vonatkozó adat alapján a dimetil-fumarátnak nincs teratogén hatása, annak ellenére, hogy állatkísérletekben észleltek foetotoxicitást.

13. táblázat. SM-specifikus terápiák terhességben (Vukusic S, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler* 2023;29:11-36.)

	IFN/GA	TF	DMF	Fingolimod/siponimod	Kladribin	Natalizumab	Ocrelizumab/ofatumumab	Alemtuzumab
Használat terhesség alatt	használható	nem	nem	nem	nem	használható	nem	nem
Utolsó dózis		fogantatás előtt, gyorsított kiürítés	fogantatásig	két hónappal (fingolimod), 10 nappal (siponimod) a fogantatás előtt	hat hónappal a teljes ciklus után, a fogantatás előtt	utolsó infúzió a terhesség 34. heténél nem később	utolsó infúzió három hónappal a fogantatás előtt	utolsó infúzió legkésőbb négy hónappal a fogantatás előtt
Vetelés rizikója	nincs	nincs	nincs	teratogén	teratogén	nincs	nincs	nincs
Szoptatás	igen	nem	nem	nem	nem	igen	igen	nem Várakozás négy hónapig az utolsó infúzió után.

Szakmai ajánlás: a gyógyszert elég a fogamzásgátlás elhagyásával egy időben elhagyni, vagy folytatható a terhesség bekövetkeztéig, de a terhesség alatt a gyógyszer az EMA előírata szerint csak akkor adható, ha a kezelés előnyei meghaladják a potenciális foetotoxicitás kockázatát.

Teriflunomid (leflunomid)

222, teriflunomid mellett és 587, leflunomid mellett bekövetkezett terhességről tudunk. Állatokban (a humán terápiás, illetve annál alacsonyabb dózisban) a gyógyszer teratogén és embriotoxikus hatású, humán terhességekben az eddigi adatok szerint azonban nem gyakoribb a teratogenitás, mint az átlagpopulációban.

Szakmai ajánlás: fertilis korú nők esetében csak hatékony fogamzásgátlás mellett ajánlható, terhességben ellenjavallt a gyógyszer szedése. Véletlenül bekövetkező terhesség esetén azonnal le kell állítani a kezelést, a 0,02 mg/l alatti szérumszint eléréséhez gyorsított eliminációs eljárást kell alkalmazni, a foetus vonatkozásában pedig szoros terhesgondozás és részletes ultrahangvizsgálat javasolható. A kolesztiraminnal történő, gyorsított eliminációról tudni kell, hogy annak terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre.

Fingolimod és egyéb S1P-receptor-modulálók

A fingolimod terhességi regiszterek adatai szerint, a szer alkalmazása mellett a teratogenitás gyakorisága 5–8% között mozog. 2019-ben a gyógyszer gyártója hivatalos figyelmeztetést adott ki, miszerint a teratogenitás kockázata a fingolimod szedése mellett bekövetkező terhességekben a kétszeresére emelkedik.

Szakmai ajánlás: a fingolimodot két hónappal a tervezett terhesség előtt el kell hagyni.

Az egyéb S1P-receptor-modulálókra vonatkozó javaslatok: a siponimod elhagyása a terhesség előtt 10 nappal, a ponesimodé egy héttel, az ozanimodé három hónappal javasolt. Fontos figyelembe venni, hogy a fingolimod (és vélhetően a többi S1P-receptor-moduláló) elhagyása után úgynevezett „rebound”, azaz a betegség markáns aktiválódása fordulhat elő, ami súlyos relapszust eredményezhet (és ez a terhesség alatt is bekövetkezhet).

Terhesség tervezése esetén: ha hosszabb idő áll a rendelkezésünkre, akkor sejtdepletáló kezelésre válhatunk, és azt követően tervezhetjük a terhességet (alemtuzumab, kladribin vagy ocrelizumab), vagy ha a terhesség rövid távon óhajtott, akkor natalizumabra válhatunk. Tartósan stabil betegek esetében megfontolható a váltás valamelyik másik olyan szerre, amellyel a terhesség alatt is tudjuk folytatni a kezelést (GA, β -IFN).

Natalizumab

A natalizumabkezelés leállításának, illetve folytatásának előnyeit és hátrányait ideális esetben már a fogantatás előtt vagy a terhesség bekövetkezésekor meg kell vitatni. A kezelés felfüggesztését követően a terhesség kedvező hormonális hatásai nem biztos, hogy elegendőek a magas aktivitású betegség féken tartására. Az első trimeszterben a natalizumabexpozió nagy valószínűséggel nem eredményez spontán vetélést, és a szer nem teratogén. A natalizumab az első trimeszterben nem jut át a placentán, a legtöbb szakértői ajánlás magas aktivitású betegség esetén javasolja a terhesség alatti adását, hat–nyolc hetenként, egészen a 32–24. gestatiós hétig, kiemelve a

natalizumab elhagyását követően előforduló betegségaktiválódás, a „rebound” veszélyét. A terhesség alatt folyamatosan adott natalizumab mellett az újszülöttnél enyhe hematológiai eltérések (anaemia, thrombocytopenia) fordulhatnak elő.

Szakmai ajánlás: a natalizumab alkalmazása, a terhesség alatt hat–nyolc hetente adva, egészen a 32–34. gestációs hétig folytatható, és a terápia szülés utáni gyors újrakezdése javasolt. Terhesség alatt folyamatosan adott natalizumab mellett az újszülöttnél ellenőrizni kell a vérképet, és az anya PML-monitorozását is ajánlott folytatni.

Alemtuzumab

Az alemtuzumabexpozíció után bekövetkezett terhességekben nem emelkedett a teratogenitási kockázat, és nem nagyobb a spontán vetélések aránya. A relapszusok kockázata a terhesség alatt minimális, a post partum periódusban (három–kilenc hónappal a szülés után) egy kissé megemelkedik.

Szakmai ajánlás: a terhesség az alemtuzumab második ciklusa után négy hónappal tervezhető. A terhesség során a pajzsmirigyfunkciók és a pajzsmirigyellenes anyagok gondos ellenőrzése szükséges, mivel az ellenanyagok átjuthatnak a placentán (és magzati Graves-betegség alakulhat ki).

Ocrelizumab

Az ocrelizumab az eddigi adatok szerint nem növeli a spontán vetélések kockázatát és nem teratogén. Mint az IgG1 típusú ellenanyagok általában, az első trimeszterben nem jut át a placentán. Ha a terhesség idején alkalmazzák, az újszülöttben csökkent lehet a B-sejtek száma. Az EMA ajánlása szerint 12 hónappal (az FDA-nál hat hónappal) az utolsó infúzió után vállalható a terhesség.

Szakmai ajánlás: a terhességet az utolsó infúziót követő két–hat hónapig kerülni kell, az utolsó infúzió után két–három hónappal elhagyható a fogamzásgátlás, és ha a terhesség megerősített, akkor a további infúziók felfüggeszthetők. Ha a terhesség hat–kilenc hónapig nem jön létre, akkor az infúzió ismételt beadása javasolt, és a folyamat újraindul. A terhesség alatt alkalmazott monoklonális antitest kezelés esetén az újszülöttben ellenőrizni kell a B-sejt-számot, és ennek megfelelően kell tervezni a vakcinációt, különös tekintettel az élő, attenuált kórokozóval történő vakcinációra.

Ofatumumab

Az ofatumumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletes eredmények alapján az ofatumumab átjuthat a placentán, és magzati B-sejt-depléció okozhat. Vemhes majmoknak az organogenezis során

intravénásan ofatumumabot adva nem észleltek teratogén hatást.

Szakmai ajánlás: az ofatumumabkezelés kizárólag akkor alkalmazható terhességben, ha az anya számára várható előny nagyobb a magzatot fenyegető potenciális kockázatnál.

Kladribin

Az állatkísérletek alapján a kladribin genotoxikus, embriolethalis és teratogén hatással bír. Jelenleg igen kevés, humán terhességre vonatkozó adat áll a rendelkezésünkre, ezek nem utaltak teratogenitásra. A potenciális teratogén hatás miatt terhesség a teljes kezelési ciklus után hat hónappal tervezhető. A spermára gyakorolt genotoxicitás miatt a gyermeknemzés hat hónappal a kladribin befejezése után javasolt.

Szakmai ajánlás: a terhesség a teljes kezelési ciklus (egy év) befejezése után hat hónappal vállalható, férfiak esetében pedig a kezelés után mindkét évben hat hónapot kell várni a fogamzással. A gyógyszer bevétele után, ha a nőbeteg orális fogamzásgátlót szed, a potenciális gyógyszer-interakciók miatt négy hétig kettős védekezés (mechanikus eszközök is) javasolt.

A Covid-19 hatása a terhességre: eddigi tudásunk szerint sem az SM-betegek, sem a terhes nők nincsenek fokozott veszélyben a súlyos Covid-19 vonatkozásában. A terhes nők nem kapják el nagyobb valószínűséggel a fertőzést, ugyanakkor az obesitással és egyéb komorbiditásokkal küszködő terhes nőknél nagyobb a súlyos Covid-19-infekció kialakulásának a veszélye, ami az anya légzési nehezítettsége esetén sokszor sürgős szülést tesz indokolttá. Covid-19-pandémia idején az SM-betegséggel élő betegek családalapítási tervei alapvetően nem kell, hogy megváltozzanak, a gyógyszerek megválasztásánál és időzítésénél azonban mind a tervezett terhességet, mind a pandémiára vonatkozó kezelési irányelveket figyelembe kell venni.

Anyatejes táplálás: a WHO ajánlása szerint a baba hat hónapos koráig kizárólagos anyatejes táplálás javasolt, az anyatej/szoptatás egészségre gyakorolt pozitív hatásai miatt, amely hatások mind a gyermekre, mind az anyára vonatkoznak. A szoptatás javasolható SM-ben, mivel az intenzív hozzátáplálás nélküli, kizárólagos szoptatás az első hat hónapban valószínűleg véd a post partum relapszusoktól. Aktív betegség esetén a szoptatás védőhatása nem lesz elegendő a betegség aktiválódásának kivédéséhez, így, ha az anya szoptatni szeretne, a DMT melletti szoptatás jön szóba. A gyógyszerek átjutásának mértéke az anyatejbe változó.

Szoptatás és relapszus: a relapszus kezelésére alkalmazott metilprednizolon kevesebb mint 1%-a jut át az anyatejbe. A szoptatást nem kell felfüggeszteni, a szteroidinfúzió beadása után két–négy órával már lehet szoptatni.

Szoptatás és DMT: az injekciós készítmények és a mo-

monoklonális ellenanyagok (különösen az IgG1 típusúak: alemtuzumab, ocrelizumab, rituximab) kompatibilisek a szoptatással, az orális DMT-k azonban kevésbé biztonságosak. Nagyon kevés pontos, mért adat áll a rendelkezé-

sünkre arra vonatkozóan, hogy melyik gyógyszer milyen arányban jut át az anyatejbe. A különböző gyógyszerekre vonatkozó, jelenleg rendelkezésünkre álló adatokat lásd a **14. táblázatban**.

14. táblázat. A DMT-k átjutása az anyatejbe, szoptatásra vonatkozó ajánlások (Krysko K, Bove R, Dobson R, Jokubaitis V, Hellwig K *Curr Treat Options Neurol* 2021;23:22 nyomán)

DMT	Átjutás az anyatejbe	RID („relative infant dose”)*	Anyatejes táplálással kapcsolatos ajánlás**
Injekciós készítmények			
glatiramer-acetát	Ismeretlen. A nagy molekulásúly miatt valószínűleg alacsony, de gyorsan aminosavakra bomlik.	NA	Valószínűleg kompatibilis.
β-interferon	Hat nő vizsgálata alapján elhanyagolható. A nagy molekulásúly miatt kicsi a valószínűsége.	0,006%	Kompatibilis. EMA: a β-interferon alkalmazható szoptatás alatt.
Orális készítmények			
teriflunomid	Ismeretlen. Az alacsony molekulásúly és a hosszú t _{1/2} miatt valószínű, de az erős fehérjekötődés csökkentheti az átjutást.	NA	Nem alkalmazható szoptatás alatt.
dimetil-fumarát	Ismeretlen. Az alacsony molekulásúly miatt valószínű az aktív metabolit átjutása, de a gyors metabolizmus és a magas eloszlási sebesség csökkentheti az átjutást.	NA	Nem alkalmazható szoptatás alatt.
fingolimod	Ismeretlen. Az alacsony molekulásúly és a hosszú t _{1/2} miatt valószínű, de az erős fehérjekötődés csökkentheti az átjutást.	NA	Nem alkalmazható szoptatás alatt.
siponimod	Ismeretlen. A hosszú t _{1/2} miatt valószínű, de a közepes molekulásúly (1149 Da) és az erős fehérjekötődés csökkentheti az átjutást.	NA	Nem alkalmazható szoptatás alatt.
kladribin	Ismeretlen. Az alacsony molekulásúly és a gyenge fehérjekötődés miatt valószínű, de a magas disztribúciós sebesség csökkentheti az átjutást.	NA	Nem alkalmazható szoptatás alatt. A gyógyszer bevétele után hét napig (EMA) tilos, utána viszont lehet szoptatni.
Monoklonális ellenanyagok			
natalizumab	10 nő vizsgálata alapján alacsony.	1,7–5,3%, a havi adagolás miatt kumulatív hatás várható.	Valószínűleg kompatibilis. Megjegyzés: a natalizumab nem volt kimutatható annak a két csecsemőnek a vérében, akik az édesanya kezelése közben szoptak.
rituximab***	10 nő vizsgálata alapján alacsony.	0,08% (0,06–0,10%)	Valószínűleg kompatibilis. A csecsemők B-sejt-száma a szoptatás idején alkalmazott anyai kezelés ellenére fiziológias volt.
ocrelizumab	Ismeretlen. A nagy molekulásúly és az IgG1 limitált átjutása miatt valószínűleg alacsony.	NA	Valószínűleg kompatibilis. A csecsemők B-sejt-száma a szoptatás idején alkalmazott anyai kezelés ellenére fiziológias volt.
ofatumumab	Ismeretlen. Valószínűleg csak a szülést követő első napokban választódik ki az anyatejbe.	NA	Kompatibilis. A gyógyszer előírata szerint a szülést követő napok kivételével a szoptatás ofatumumab mellett folytatható.
alemtuzumab	Ismeretlen. A nagy molekulásúly és az IgG1 limitált átjutása miatt valószínűleg alacsony.	NA	Valószínűleg kompatibilis. EMA: négy hónappal az utolsó adag beadása után a szoptatás biztonságos.

*A „relatív csecsemődózis” vagy „relative infant dose” (RID) az anya által bevitt gyógyszer dózisának azon százaléka, amely 24 óra alatt átjut az anyatejbe. Az adott gyógyszer melletti szoptatás 10% alatti RID-érték esetén fogadható el.

**A szakmai ajánlás eltérhet a gyógyszer alkalmazási előírataiban rögzített szoptatási előírástól. Ilyen esetekben az adott terápia a szoptatás alatt kizárólag OGYÉI indikáción túli alkalmazási engedéllyel adható.

***SM-ben és NMOSD-ben is „off-label” terápia.

Ajánlott irodalom

- Andersen JB, Moberg JY, Niclasen J, et al. Mental health among children of mothers with multiple sclerosis: A Danish cohort and register-based study. *Brain and behavior* 2018;8(10):e01098. <https://doi.org/10.1002/brb3.1098>
- Andersen JB, Balslev J, Kopp TI, et al. Pregnancy-Related and Perinatal Outcomes in Women With Multiple Sclerosis: A Nationwide Danish Cross-sectional Study *Neurol Clin Pract* 2021;11(4):280-90. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001035>
- Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, et al. 2018; Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. A population-based nationwide Danish register study. *Frontiers in immunology* 9:2706. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02706>
- Anderson A, Krysko KM, Rutatangwa A, et al. Clinical and Radiologic Disease Activity in Pregnancy and Postpartum in MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2021;8(2):e959. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000959>
- Bonavita S, Lavorgna L, Worton H, et al. Family planning decision making in people with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology* 2021;12:620772. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.620772>
- Ciplea, Andrea & Langer-Gould, Annette & Stahl, Anna & Thiel, Sandra & Queisser-Wahrendorf, Annette & Gold, Ralf & Hellwig, Kerstin. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation* 2020;7:e757. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000757>
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *The New England journal of medicine* 1998;339(5):285-91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390501>
- Coyle PK, Oh J, Magyari M, et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Multiple sclerosis and related disorders* 2019;32:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>
- Devonshire V, Duquette P, Dwosh E, et al. The Immune system and hormones: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. *International MS Journal* 2003;10:45-50.
- Dobson, R, Dassan, P, Roberts, M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: ‘Association of British Neurologists’ guidelines. *Practical neurology* 2019;19(2):106-14. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002060>
- Dwosh E, Guimond C, Duquette P, et al. The interaction of MS and pregnancy: a critical review. *International MS Journal* 2003;10:39-42
- Eid K, Torkildsen ØF, Aarseth J, et al. Perinatal Depression and Anxiety in Women With Multiple Sclerosis: A Population-Based Cohort Study *Neurology* 2021;96(23):e2789-e2800. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012062>
- Houtchens MK, Edwards NC, Hayward, B, et al. Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020;46:102541. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102541>
- Jokubaitis VG, Skibina O, Alroughani R, et al. The MSBase pregnancy, neonatal outcomes, and women’s health registry. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2021. <https://doi.org/10.1177/17562864211009104>
- Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. Current treatment options in neurology 2021;23(4):11. <https://doi.org/10.1007/s11940-021-00666-4>
- Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. Therapeutic advances in neurological disorders 2020;13:1756286420936166. <https://doi.org/10.1177/1756286420936166>
- Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77(3):327-38. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4173>
- Kümpfel T, Thiel S, Meinl I, et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2021;8(e913):10.1212/NXI.0000000000000913. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000913>
- Langer-Gould, A, Smith, J. B, Albers, KB, et al. 2020; Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*, 94(18), e1939-e1949. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009374>
- Nguyen AL, Vodehnalova K, Kalincik K, et al. Association of Pregnancy With the Onset of Clinically Isolated Syndrome. *JAMA neurology* 2020;77(12):1496-503. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3324>
- Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology* 2017;88(1):44-51. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003454>
- Oh J, Achiron A, Celius EG, et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020;43:102146. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102146>
- Rózsa C. Családtervezés sclerosis multiplexben: fogantatás, terhesség, szoptatás. *Ideggyogy Sz* 2020; 73(5-6):161-9. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0161>
- Vukusic S, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler* 2023;29:11-36. <https://doi.org/10.1177/13524585221129472> <https://doi.org/10.1177/13524585221130934>
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology* 2021; 20(8):653-70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8)
- Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain: a journal of neurology* 2014;137(Pt 3):770-78. <https://doi.org/10.1093/brain/awt356>

4.2.3.4. VAKCINÁCIÓ SM-BEN

SM-ben egy fertőzőes epizód relapszust provokálhat, amely súlyosabb lehet, mint a spontán relapszusok, és szignifikánsan ronthatja a betegség lefolyását. Egyes immunterápiák alkalmazása együtt jár a fertőzéssel összefüggő mellékhatások magasabb előfordulási gyakoriságával. Minden SM-beteget tájékoztatni kell a vakcinával kivédhető betegségekről, és a beteg véleményét figyelembe véve kell felvilágosítani őt – különösen az immunterápiák előtt és rendszeresen a kezelés alatt, illetve annak felfüggesztését követően – az immunizálás egyéni, optimális lehetőségéről. A gondozó orvosnak tájékoztatnia kell a beteget az alkalmazandó immunmoduláns/immunszuppresszív gyógyszerrel társuló fertőzések rizikójáról, és a kezeléshez tartozó, meghatározott, specifikus vakcinálási ajánlásról.

A betegségmódosító kezelést (DMT) nem kapó, illetve az interferont és GA-t kapó SM-betegek esetében a vakcinálás után elért védettség hasonló a teljes populációéhoz. A DMF-et, teriflunomidot és natalizumabot kapó SM-betegeknél az antitestek termelődése alacsonyabb lehet a nem kezelt betegekhez vagy az interferonokat kapó betegekhez képest, de a betegek így is elegendő szero-

protekciónak érnek el. A szfingozin-1-foszfát modulátorokat és anti-CD20-at kapó SM-betegeknél az antitesttermelés alacsonyabb, mint a nem kezelt vagy az interferont kapó betegeknél, és a vakcinálást követően elért szeroprotekció csökkenhet. Az alemtuzumabbal és kladribinnel kezelt betegek oltás utáni védekezéséről korlátozott adatok állnak rendelkezésre. A gyógyszer hatásmechanizmusa miatt azonban a teljes immunrekonstitúció eléréséig csökkent szeroprotekcióra lehet számítani. Az SM-ben szenvedő, bizonyos immunszuppresszív terápiákban (szfingozin-1-foszfát-modulátorok, CD20-ellenes monoklonális antitestek vagy alemtuzumab és kladribin az immunrekonstitúció előtt) részesülő egyéneknek tanácsadást kell kapniuk a vakcinálás utáni, csökkent védelem kockázatáról és a fertőzések elleni egyéb védekezési stratégiák követésének szükségességéről.

Az inaktív, elölt kórokozókat tartalmazó vakcinák DMT-ben részesülő SM-betegeknél is biztonságosan alkalmazhatók. Az SM-es betegek immunizációja során jelentkező oltási reakciók és szövődmények előfordulása megegyezik az egészséges populációban tapasztalt gyakorisággal. A nem élő kórokozót tartalmazó vakcinák nem emelik a relapsusok vagy a rosszabbodás rövid távú rizikóját, és minden betegnek ajánlhatók. Immunkompromittált betegekben a sárgaláz elleni élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása mellett súlyos komplikációkról számoltak be. Az élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását az immunszuppresszív kezelés alatt álló betegekben, elsősorban alemtuzumab-, fingolimod-/siponimod-, kladribin-, ocrelizumab-, teriflunomid- és mitoxantronkezelés alatt el kell kerülni. Az immunszuppresszív terápiát abbahagyó SM-betegeknél élő, attenuált vakcinákat csak az immunrendszer helyreállítását lehetővé tévő biztonsági intervallum után szabad beadni (15. táblázat).

Általánosságban az SM-es betegek védőoltását a standard vakcinációs törzskönyv szerint kell beadni. Az adott fertőzés megelőzésére szolgáló oltási stratégiát – az oltóanyag és az oltási időpont megválasztását – egyénileg szükséges meghatározni. A védőoltás alkalmazhatósága függhet az oltóanyag típusától és az SM kezelésére alkalmazott gyógyszer hatásmechanizmusától. Figyelembe kell venni az aktuális epidemiológiai helyzetet, a páciens oltottságát és védettségét a fertőző betegségekkel szemben (szeropozitivitás), és nem utolsósorban az életkörülményeit, foglalkozását.

Az SM diagnózisának felállítása után mihamarabb fel kell mérni a betegek immunizációs státuszát, függetlenül a kezdeti terápiás tervektől. A betegeket tájékoztatni kell az immunizálás fontosságáról és az oltás elmaradásának kockázatairól. A betegek véleményét, értékeit és preferenciáit is figyelembe kell venni, beleértve az oltás elutasításának lehetőségét is, annak érdekében, hogy minden egyes beteg számára személyre szabott immunizálási tervet lehessen meghatározni. Az oltást a diagnózis felállítá-

15. táblázat. Ajánlott biztonsági intervallum a gyógyszerfelfüggesztés és az élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcina beadása között

Betegségmódosító gyógyszer	Intervallum
interferon/glatiramer-acetát	nincs
dimetil-fumarát	normális lymphocytaszámig
teriflunomid	5 hónap – 2 év (gyorsított elimináció: várjon 1,5 hónapot a gyógyszer plazmakoncentrációjának első 0,02 mg/l alatti eredménye után)
fingolimod	>2 hónap
siponimod	4 hét
ozanimod	3 hónap
ponesimod	2 hét
natalizumab	>3 hónap
alemtuzumab	normális lymphocytaszámig (körülbelül 12 hónap)
kladribin	normális lymphocytaszámig (30–90 héttel az utolsó adag után)
rituximab	a B-sejt-telítettségig (>12 hónap)
ocrelizumab	a B-sejt-telítettségig (>18 hónap)
ofatumumab	a B-sejt-telítettségig (körülbelül 40 hét)
kortikoszteroidok	1 hónap
plazmacsere	nincs
intravénás immunglobulin (IVIg)	3 hónap

sakor vagy a betegség korai szakaszában kell elvégezni, amivel megelőzhető egy jövőbeli immunterápia indítása előtti késlekedés. Mielőtt bármilyen immunszuppresszív terápiát írnának fel nekik, az SM-betegek oltási státuszát újra meg kell vizsgálni. Ideális esetben a nem élő kórokozót tartalmazó vakcinákat a fenntartó immunszuppresszív vagy immunrekonstrukciós kezelések előtt legalább két héttel kell beadni, az élő, gyengített vírust tartalmazó védőoltásokat (varicella, mumpsz, morbilli, rubeola) legalább négy héttel a kezelés megkezdése előtt, az ocrelizumab és az alemtuzumab esetében a kezelés előtt hat héttel kell komplettni. Abban az esetben, amikor az SM-terápia indítása sürgető, a két dózissal álló varicella egy dózisa is beadható a kezelés indítása előtt. Az oltóanyagot kapó SM-betegeknél, hepatitis B, tetanus, kanyaró, mumpsz és varicella esetében a vakcina által kiváltott antitesttiter mérése optimális esetben az utolsó vakcinaadag után egy-két hónappal javasolt, annak ellenőrzésére, hogy kialakult-e védő immunválasz. Gyengített, élő vakcinák esetében a szerológiai választ az immunszuppresszív terápia megkezdése előtt meg kell erősíteni.

Relapszus esetén a vakcinációt halasztani kell addig, amíg a relapszus tünetei már nem súlyosbodnak tovább vagy visszafejlődtek. Nagy dózisu szteroidkezelés esetén a klinikailag remisszióban lévő beteg nem élő kórokozót tartalmazó vakcinával három–öt nap elteltével oltatható, az élő, gyengített kórokozókat tartalmazó vakcina pedig három hónap elteltével adható be. Az inaktivált kórokozót tartalmazó vakcinák bármikor beadhatók.

Az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák biztonságosan alkalmazhatók DMT nélküli vagy immunmodulá-

ló kezelésben (interferonok vagy GA) részesülő SM-betegeknél. Ideális esetben azonban, a vakcinával összefüggő fertőzések kialakulásának lehetséges kockázata miatt, kerülendők a DMF-et és natalizumabot kapó SM-betegeknél. Nagyon kivételes esetekben, például nagy fertőzésveszély esetén megfontolható az élő, attenuált vakcinákkal történő oltás, ha a fertőzés potenciális kockázata nagyobb, mint a vakcinával összefüggő fertőzések kialakulásának rizikója. A korábban felsorolt immunszuppresszív kezelések mellett a vakcinációt el kell kerülni (**16. táblázat**).

16. táblázat. Felnőtt SM-es betegek számára javasolt vakcinák

Kórokozó	Vakcina	Javaslat
szezonális influenza	3 Fluart (három inaktivált vírustörzset tartalmaz), Vaxigrip Tetra (négy inaktivált vírustörzset tartalmaz), inaktivált vírus	A szezonális influenzaoltás hat hónapos kor felett minden évben mindenki, így az SM-es betegek számára is javasolt, amennyiben nincs valamilyen speciális ok arra, hogy az oltás ne kerüljön beadásra.
<i>Pneumococcus</i>	Pneumovax 23 – PPSV23: a <i>Staphylococcus pneumoniae</i> 23 típusával szemben véd, Prevenar 13 – PCV13: a <i>Staphylococcus pneumoniae</i> 13 típusa ellen véd, tisztított poliszacharid antigén	A PPSV23 minden 65 éves vagy annál idősebb egyén számára ajánlott, az ismétlése hatévente javasolt. Életkortól függetlenül javasolt hosszú távú immunszuppresszív kezelés előtt álló betegek számára, a károsodott tudóműködésű egyéneknek, és állandóan kerekesszékekhez vagy ágyhoz kötöttek számára. SM-ben, immunszuppresszió előtt PCV13 vakcina adása javasolt, amelyet két hónap különbséggel PPSV23 beadása kövessen.
tetanus	inaktivált tetanustoxoid	Az átlagpopuláció standard vakcinációjának része, szükség esetén ismétlő/emlékeztető oltás.
diphtheria	diphtheria-pertussis-tetanus, toxoid	Az átlagpopuláció standard vakcinációjának része, szükség esetén ismétlő/emlékeztető oltás.
pertussis	diphtheria-pertussis-tetanus, toxoid	Az átlagpopuláció standard vakcinációjának része, szükség esetén ismétlő/emlékeztető oltás.
mumpsz, kanyaró, rubeola	morbilli, mumpsz, rubeola (M-M-R Vaxpro, Priorix), élő, attenuált vírus	Az MMR oltás egyetlen adagja javasolt minden 1970 után született egyéneknek, ha az immunizációs státusza bizonytalan. Két dózis négy hét különbséggel minden SM-es beteg számára, aki fogékony primer mumpsz-, morbilli- vagy rubeolafertőzésre.
Varicella-zoster	Varilrix, Varivax, élő, attenuált vakcina	A S1P-modulátor-, alemtuzumab-, kladribin-, orelizumabkezelés megkezdése előtt ajánlott oltani az SM-betegeket, ha a VZV-ellenanyag titerük alapján nincs bizonyíték megelőző immunitásra. A vakcina beadását követően négy–hat hét kivárása szükséges a kezelés elkezdéséig.
humán papillomavírus (humán típus 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	Gardasil 9, inaktivált (rekombináns), három adag	Minden lány és fiú immunizálására javasolt. Fontolja meg az alemtuzumabbal, S1P-modulátorokkal, kladribinnel vagy CD20-ellenes gyógyszerekkel kezelt nők és férfiak esetében, függetlenül az életkoruktól.
hepatitis B	rekombináns vakcina, tisztított hepatitis B antigén (Engerix-B, HBVAXPRO)	Beadása azok számára javasolt, akiknek magas a rizikójuk arra, hogy a potenciálisan életet fenyegető betegséget elkapják, különösen CD20-ellenes kezelésnél.
Covid-19	mRNS (Comirnaty – P fizer/BioNTech, Spikevax – Moderna), vírusvektor (Covid-19 – Janssen, Gam-COVID – Vac Sputnik V, Vaxzevira – AstraZeneca), inaktivált vírus (Sinopharm)	Minden SM-betegnek ajánlott. Alemtuzumab- és kladribinkezelés, valamint anti-CD20 terápiák esetén az mRNS oltást a kezeléshez képest időzíteni kell.

A Varicella-zoster vakcina egy időben adható a *Pneumococcus*- és az influenzavakcinával. A varicella és a mumpsz-morbilli-rubeola elleni védőoltások adekvát immunválaszt váltanak ki, ha mindkettőt ugyanazon a napon adják be.

Vakcinák hatékonysága az SM-es immunterápiák alatt

Az SM kezelésére használt gyógyszerek modulálják vagy gátolják az immunrendszer működését, ami által emelkedik a vakcinára adott immunválasz elégtelenségének esélye. A rendelkezésre álló ismeretek szerint feltehetően nem változik a vakcinációra adott immunválasz hatékonysága

a β -interferon-készítmények, a glatiramer-acetát, a teriflunomid és a dimetil-fumarát alkalmazása mellett. Natalizumabkezelés esetében a hatásmechanizmus alapján valószínűtlen a vakcina hatékonyságának csökkenése. Kevés, meglehetősen kis betegszámot vizsgáló tanulmány létezik, amelyek eredménye ellentmondásos. Egyes vizsgálatok azt találták, hogy a natalizumabbal kezelt betegeknel a vakcinációt követően szignifikánsan kisebb arányban alakult ki szeroprotektív immunválasz, míg más vizsgálatok nem erősítették meg ezt az eredményt. A rendelkezésre álló ismeretek szerint elsősorban a fingolimod-, siponimod-, ocrelizumab-, rituximab-, mitoxantron-, alemtuzumab- és kladribinkezelés mellett számíthatunk csökkentett humorális vakcinációs immunválaszra (17. táblázat.)

17. táblázat. Védőoltások javasolt alkalmazása SM-terápiák alatt

SM-terápia	Vakcinálás	Megjegyzés
Tradicionalis injekciók		
β -interferon-készítmények	Biztonságos és hatékony.	–
glatiramer-acetát	Biztonságos. Az inaktivált influenzavakcina kevésbé lehet hatékony.	–
Orális készítmények		
teriflunomid	A nem élő vakcina adása biztonságos és hatékony. Élő, gyengített vakcina adása a kezelés felfüggesztését követően hat hónappal lehetséges.	–
dimetil-fumarát	A nem élő vakcina adása biztonságos és hatékony. Az élő, gyengített vakcina adása mindaddig kerülendő, amíg a lymphocytaszám $<800/\text{mm}^3$.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola szűrése javasolt, ha nincs megbízható immunizációs anamnézis. A perzisztens lymphopenia lehetséges kockázata miatt VZV-szűrés javasolt.
fingolimod, siponimod	A kezelés alatt és utána két hónappal a nem élő vakcina csökkent hatékonyságára lehet számítani. Élő, gyengített vakcina a kezelés abbahagyása után három hónap múlva adható.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola, VZV szűrése szükséges, ha a betegnek nincs megbízható immunizációs anamnézise. A kezelés előtt a HPV vakcinációt is fel kell ajánlani.
kladribin	Nem javasolt mindaddig, amíg az immunrekonstrukció nem ment végbe.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola, VZV szűrése szükséges.
Nagy hatékonyságú készítmények		
alemtuzumab	A kezelés indítása után hat hónapon belül a nem élő vakcinák csökkent hatékonyságára kell számítani. Élő, gyengített vakcina adása nem ajánlott a kezelés megkezdése előtt hat héten belül, és a kezelési ciklus után addig, amíg az immunrekonstrukció nem ment végbe.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola, VZV szűrése szükséges.
natalizumab	A nem élő vakcina adása biztonságos. Élő, gyengített vakcina beadása a kezelés alatt kerülendő.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola, VZV szűrése szükséges.
ocrelizumab, ofatumumab, rituximab	A nem élő vakcina csökkent hatékonyságára lehet számítani.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola, VZV szűrése szükséges.
mitoxantron	Az inaktivált influenzavakcina csökkent hatékonyságú lehet. Élő, gyengített vakcina adása nem ajánlott korábban, mint három hónappal a kemoterápia utolsó adagja után és/vagy amíg az immunrekonstrukció meg nem történt.	A kezelés megkezdése előtt kanyaró, rubeola, VZV szűrése szükséges.

Ajánlott irodalom

- Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effect of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102439.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102439>
- Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 93:584-594.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008157>
- Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP, Kleinschnitz C, Marks R, Maschke M, et al. Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211019598.
<https://doi.org/10.1177/17562864211019598>
- Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *MSJ* 2023;29:904-925.
<https://doi.org/10.1177/13524585231168043>
- Reyes S, Ladhani S, Amirhalingam G, Singh N, Cores C, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol* 2020;20:435-45.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002527>
- Riva A, Barcella V, Benatti SV, Capobianco M, Capra R, Cinque P, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler* 2021;27:347-59.
<https://doi.org/10.1177/1352458520952310>
- Winkelmann A, Loebermann M, Barnett M, Hartung HP, Zettl UK. *Nat Rev Neurol* 2022;18:289-306.
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00646-5>

4.3. Tüneti kezelés

Az alábbiakban az egyes tünetek kezelésére leggyakrabban használt gyógyszereket tüntettük fel. A betegek állapota szerint lehet választani a lehetőségek közül. A szóba jövő számos gyógyszer és eljárás közül csak néhány rendelkezik specifikusan SM-betegek kezelésére vonatkozó bizonyítékkal vagy ajánlással. Pszichoterápiára SM-ben még nincsenek kezelési irányelvek.

4.3.1. Spasticitas

A spasmus oldását baclofennel (per os 30–60 mg/nap, maximum 120 mg/nap, intrathecalis pumpában 300–800 µg/nap), tizanidinnel (maximum 25–36 mg/nap) javasolt kezdeni (A), esetenként benzodiazepin, dantrolen is hatásos lehet (C). Lokálisan, a kiválasztott izomcsoport bénítására botulinum toxin (1500 E) adása megfontolható (B), amennyiben a gyógyszeres kezelés nem eredményes. A botulinumtoxin-kezelés rutinszerű használata nem indokolt.

Egyéb lehetőségek:

- tolperison (C);
- igen súlyos esetekben fenolinjekció (C) vagy sebészeti beavatkozás – adduktorok átmetszése, rhizotomia;
- azokat a betegeket, akiknél gyógyszeres kezelés mellett legalább hetente egyszer incontinencia jelentkezik, tanácsos a kérdéssel foglalkozó specialistaéhoz kü-

deni (C). Kiegészítésként medencetorna (A), a medencefenék izmainak elektromos stimulációja (B) jöhet szóba;

- nabiximols (tetrahydrocannabinol és cannabidiol, Sativex spray) (A) – Magyarországon nem elérhető.

Ajánlott irodalom

- Nygaard IE, Kreder KJ, Lepic MM, et al. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:120-5.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70383-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70383-6)
- Safarpour Y, Mousavi T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment in multiple sclerosis-a review. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:33.
<https://doi.org/10.1007/s11940-017-0470-5>
- Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane (Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001332>
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86:1818.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
- Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic review. *Drugs* 2013;73:1055.
<https://doi.org/10.1007/s40265-013-0068-5>

4.3.2. Kóros fáradékonyság

- Az amantadin naponta 200 mg dózisban mérsékelten hatásos a kóros fáradékonyság csökkentésében (A).
- Antidepresszívumok (fluoxetin 10–20 mg) depresszió társulásakor (C), modafinil (álmosággal járó) fáradtság esetén ajánlható.

Ajánlott irodalom

- Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2021;20:38.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30354-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30354-9)
- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al and French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS. A randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64: 1139-43.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158272.27070.6A>
- Taus C, Solari A, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane (Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002818>

4.3.3. Járászavar

A 4-aminopiridin (Fampyra) a járásképeség csökkenésével társuló (EDSS – Kurtze-féle skála: 4–7) SM-betegek kezelésére javallott.

Adagolás és alkalmazás: a 4-aminopiridinnel történő kezelés az SM kezelésében jártas orvosok rendelve nyéhez és felügyeletéhez kötött. A készítmény javasolt

adagja naponta kétszer egy 10 mg-os tablettá, 12 órással időközönként bevéve (egy tablettá reggel és egy este). A 4-aminopiridin nem adható a javasoltnál nagyobb gyakorisággal vagy magasabb adagban. A tablettákat étkezéstől függetlenül kell bevenni.

A 4-aminopiridin-kezelés elkezdése és értékelése: a felírt mennyiséget kezdetben kéthetes terápiára kell korlátozni, mivel a kedvező klinikai hatások általában már a 4-aminopiridin szedésének megkezdése utáni két héten belül észlelhetők. A két hét elteltével ajánlott egy időre mért járatesztet (25FWT) kiértékelni a javulást. Ha nem figyelhető meg javulás, abba kell hagyni a 4-aminopiridin szedését. Akkor is abba kell hagyni a terápiát, ha a páciensek nem számolnak be kedvező hatásról.

A 4-aminopiridin-kezelés újraértékelése: ha a járásképeség csökkenése észlelhető, az orvosnak meg kell fontolnia a kezelés megszakítását, és el kell végeznie a 4-aminopiridin hatásosságának újbóli értékelését (lásd fent). Az újraértékelés során meg kell vonni a 4-aminopiridin-kezelést, és el kell végezni a járatesztet. Akkor is meg kell szakítani a 4-aminopiridin-kezelést, ha már nem javul a páciensek járásképesége.

Ajánlott irodalom

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373:732.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60442-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60442-6)

Preiningerova JL, Baumhackl U, Csepány T, Czaplinski A, et al. Recommendations for the use of prolonged-release fampridine in patients with multiple sclerosis (MS). *CNS neuroscience & therapeutics* 2013;19:302-6.

<https://doi.org/10.1111/cns.12101>

4.3.4. Fájdalom

A neuropathiás fájdalom, trigeminus neuralgia carbamazepinnel (200–1600 mg/nap), oxcarbazepinnel (600–1800 mg/nap), gabapentinnel (300–2400 mg/nap), lamotriginnel (200–400 mg/nap), pregabalinnal (150–600 mg/nap) (A), amitriptylinnel (25–150 mg/nap), kломipraminnal (75–100 mg/nap), tramadollal, rövid távon cannabinoid (CBD) készítményekkel, illetve botulinum toxinnal (C) kezelhető.

Az egyéb típusú fájdalomcsillapításra nincsenek evidenciák. Változó esetszámú betegcsoporton kedvező hatásról számoltak be az alábbi hatóanyagok, terápiák alkalmazása kapcsán.

Az SM-mel összefüggő akut nociceptív és/vagy neuropathiás fájdalom esetén:

- carbamazepin (neuralgiform fájdalom esetén);
- benzodiazepinek;
- baclofen, tizanidin, tolperison;
- gabapentin, pregabalin.

Az SM-mel összefüggő, krónikus (neuropathiás) fájdalom esetén:

- antidepresszívumok;
- carbamazepin (neuralgiform fájdalom esetén);
- baclofen;
- gabapentin, pregabalin;
- mirtazapin, venlafaxin, duloxetin;
- fizioterápia (TENS);
- esetleg korrekciós orthopediai, funkcionális idegsebészeti beavatkozások.

Musculosceletális fájdalom esetén, amennyiben az csökkent mozgás, kóros tartás miatt, másodlagosan alakul ki:

- TENS (A);
- antidepresszánsok (A);
- rutinszerűen alkalmazott ultrahangkezelés, lézerkezelés – az anticonvulsív gyógyszerek nem ajánlottak (A);
- intakt kognitív funkciók esetén pszichoterápia (A);
- nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) (C);
- manuálterápia.

A paroxysmalis tünetek (például dystonia) következtében kialakuló fájdalom esetén:

- carbamazepin;
- baclofen;
- phenytoin;
- valproát;
- barbiturát;
- acetazolamid.

A spasticitás következtében kialakuló fájdalom esetén: lásd a spasticitás kezelésénél.

Ajánlott irodalom

Bendtsena L, Zakrzewskab JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefanof G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia *European Journal of Neurology* 2019;226:831-49. <https://doi.org/10.1111/ene.13950>

Frohman AN, Okuda DT, Beh S, et al. Aquatic training in MS: neurotherapeutic impact upon quality of life. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:864. <https://doi.org/10.1002/acn3.220>

Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 2002;167:1710-4.

[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65183-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65183-X)

Harries AM, Mitchell RD. Percutaneous glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: safety and efficacy of repeat procedures. *Br J Neurosurg* 2011;25:268-72.

<https://doi.org/10.3109/02688697.2011.558946>

Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide *Pract Neurol* 2021;21:392-402.

<https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002782>

4.3.5. Hólyagdiszfunkció

Vizelettárolási zavarban az incontinentiát oxybutyninnal (3 × 5 mg/nap), amennyiben éjszaka is jelentkezik, dezmpresszinnel (orálisan 100–400 µg, intranasalisan 10–40 µg dózisban, naponta csak egyszer alkalmazható) kezelik (A), egyéb szerek hatása nem bizonyított.

– Antikolinerg szerek:
oxybutynin (A);
– solifenacin (5–10 mg/nap) (A);
– trospium-klorid (30 mg/nap) (A);
– darifenacin (7,5–15 mg);
– tolterodin;
– emepron;
– imipramin;
– dezmpresszin (A);
– Neurogén detrusor hiperreflexiában a hólyagfal-
ba adott botulinum toxin A injekció antikolinerg/anti-
muszkarinos terápiára refraktereknél javítja a continen-
tiát (A).

– Vizeletürítési zavarokban
alfa-blokkolók:

– tamsulosin (0,4–0,8 mg) (B);
– doxazosin;
– alfuzosin;
– prazosin;
– terazosin;
– fenoxibenzamin;

izomrelaxánsok:
baclofen;

– tizanidin;
– diazepam;
– dantrolen;

kolinészteráz-bénítók:

– charbacol;
– pyridostigmin;
– neostigmin;
– betachol;

tiszta intermittáló önkátérezés (C).

Gyógyászati segédeszközök

– condom katéter, betét, pelenka

Hólyagfertőzés/profilaxis:

– methenamin, mandelamin (2 × 1 g/nap) (C);
– methionin (3 × 500 mg) (C);
– tőzegáfonya-tea, -kapszula.

Ajánlott irodalom

- Cardozo L, Lisek M, Millard R, et al.* Randomized, double-blind placebo-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172:1919-24.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140729.07840.16>
- Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S and the YM-905 Study Group.* Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent Solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93:303-10.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04606.x>
- Chartier-Kastler EJ, Ruud Bosch JL, Perrigot M, et al.* Long-term results of sacral nerve stimulation. S3 for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000;164:1476-80.
<https://doi.org/10.1097/00005392-200011000-00005>
- de Sa JCC, Airas L, Bartholome E, et al.* Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4(3):139-68.
<https://doi.org/10.1177/1756285611403646>

De Seze M, Wiart L, Joseph PA, et al. Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a doubleblind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn* 1998;17:513-23.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6777\(1998\)17:5<513::AID-NAU7>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6777(1998)17:5<513::AID-NAU7>3.0.CO;2-G)

Drutz HP, Appell RA, Gleason D, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:283-89.
<https://doi.org/10.1007/s001929970003>

Gudziak MR, Tiguert R, Puri K, et al. Management of neurogenic bladder dysfunction with incontinent ileovesicostomy. *Urology* 1999;54(6):1008-11.
[https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00321-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00321-0)

Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002;3:CD003781.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003781>

Wallace SA, Roe B, Williams K, et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004;1:CD001308.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001308.pub2>

4.3.6. Tremorok

Gyógyszeres lehetőségek kisszámú esetismertetések alapján:

– carbamazepin;
– clonazepam;
– primidon;
– propranolol;
– clozapin;
– gabapentin.

Sebészi beavatkozás (sztereotaxiás műtét): thalamotomia, mély agyi stimuláció. Fizikális kezelés: súly alkalmazása (500 g-os „fitness mandzsetta”).

4.3.7. Szexuális diszfunkció

A sildenafil 25–100 mg dózisban férfiaknál javítja az erektilis diszfunkciót (A);

– apomorphin;
– alprostadilum – intracorporalis injekció;
– papaverin – intracorporalis injekció;
– prosztata-glandin E;
– síkosítók;
– eszközök;
– pszichoterápia.

Ajánlott irodalom

- Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, et al.* A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:700.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038695>

4.3.8. Depresszió

– Kognitív és viselkedésterápia (A),
– antidepresszívumok.

4.3.9. Erőltetett patológiás (kényszersírás, -nevetés) és emocionális instabilitás

Triciklikus (B) és szelektív szerotoninreuptake-gátló antidepresszívumok (C).

4.3.10. Epilepsziás roham

Antikonvulzívumok.

4.4. Műtét

Az alapbetegség műtéttel nem kezelhető.

Ajánlott irodalom

- Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, et al.* Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Multiple Sclerosis Journal* 2019;1-12. <https://doi.org/10.1177/1352458518799580>
- Rønning OM, Tornes KD.* Need for symptomatic management in advanced multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017;135:529-32. <https://doi.org/10.1111/ane.12631>

5. Gondozás

A betegség krónikus jellegénél fogva elengedhetetlen a beteg pszichés támogatása (A). Ez magában foglalja a betegségből eredő funkcióromláshoz való alkalmazkodás személyre szabott, együttes kidolgozását, a beteg coping stratégiáinak fejlesztését. A szupportív kezelés javítja az SM-es beteg életminőségét, csökkentheti a kórházi kezeléseket számát és időtartamát, valamint kedvezően befolyásolja a beteg kezelésekre iránti compliance-ét. A feladat multidiszciplináris csapat igényel, amelynek hatékonyságát növelheti, ha a szakemberek és a betegek civil szervezetei között harmonikus együttműködés alakul ki.

Az SM kezelésének komplexitása indokolja, hogy az SM-ben szenvedő betegek ellátása speciális centrumban történjen. SM gyanúja esetén is a beteget minél hamarabb (hat héten belül) speciális centrumba kell küldeni.

A gondozás során, a diagnózis felállításától kezdve, a beteg együttműködésének (compliance) és terápiához való ragaszkodásának (adherencia) maximalizálása érdekében, folyamatosan szükség van a beteg és családjának felvilágosítására. A megfelelően informált beteg preferenciáit a döntés során figyelembe kell venni. A felvilágosításnak az alábbiakra kell kiterjednie:

- a betegség jellemzői (kórlefolyás, betegségaktivitás, relapszusok, progresszió);
- a rendelkezésre álló (gyógyszeres és nem gyógyszeres) betegségmódosító és tüneti terápiák, adagolási mód, lehetséges mellékhatások és szövődmények, monitorizálási teher;

– a terápiák célja kapcsán hangsúlyozni kell, hogy a betegségmódosító terápia nem befolyásolja a meglévő tüneteket, ezzel elkerülhető az irreális elvárások;

– a javasolt vizsgálatok (differenciális diagnosztika, a terápia hatásosságának megítélése, a mellékhatások, szövődmények kiszűrése);

– az aktivitás megőrzésében szerepet játszó életmódbeli változások jelentősége (dohányzás elhagyása, rendszeres testmozgás, táplálkozás szerepe);

– az állapotrosszabbodás okai (infekció, túlterhelés, túlmelegedés, traumák);

– a betegség elfogadásának fontossága, a pszichológus szerepe.

A rehabilitáció erre speciálisan felkészült rehabilitációs osztályokon javasolt.

Ajánlott irodalom

- Evans C, Marrie RA, Zhu F, et al.* Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016;8:8-85. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.05.006>
- National Institute for Clinical Excellence (NICE).* Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care Clinical Guideline 8 November 2003 Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions Updated 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/>
- Wilson L, Loucks A, Bui C, et al.* Patient centered decision making: Use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices *Journal of Neurological Sciences* 2014;344, P80-87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.030>

6. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

6.1. Az SM-centrum személyi feltételei

Az SM-centrumokat 1996-tól, SM-betegek ellátására hozták létre.

– Biztosítani kellett, hogy a rendelést legalább két, a rendelés vezetésére tartós megbízással rendelkező neurológus szakorvos lássa el, hogy a helyettesítés, a folyamatos munka megoldható legyen.

– A gondozást csak olyan neurológus végezheti, aki átfogó ismeretekkel rendelkezik a betegségről, a betegségmódosító terápiák hatékonyságáról és biztonságosságáról, aki alkalmas a betegség követését célzó funkcionális értékelő skálák, tesztek (EDSS, SDMT, MSFC) elvégzésére, és azokról szakszerű dokumentációt vezet.

– Az orvosok mellett az állandó személyzet tagja az SM ellátásában gyakorlattal rendelkező szakápoló/nővér.

– Biztosítani kell, hogy a kezelésbe rendszeresen bevonható legyen gyógytornász, pszichológus, pszichiáter, rehabilitációs szakorvos, ergoterapeuta, logopédus, fizioterápiás szakasszisztens, urológus, szemész szakorvos, idegsebész, neuroradiológus, valamint a beteg állapotától és szociális helyzetétől függően szociális munkás.

A szakemberek munkájukat a Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata által jóváhagyott klinikai irányelvek alapján végzik.

6.2. Az SM-centrum tárgyi feltételei

– *A minimális rendelési idő (az általános neurológiai rendeléstől elválasztottan) heti hat óra.*

– Elérhető közelségben kell lennie egy minimum 1,5 T erősségű MRI-készüléknek, elektrofiziológiai laboratóriumnak, illetve liquor (immunológiai) vizsgálatra alkalmas laboratóriumnak.

– Az illetékes egészségügyi intézmény a Magyar Neuroimmunológiai Társaság javaslatára, a Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozatának jóváhagyása után megállapodik a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelővel az SM szakrendelés működtetéséről és annak rendelési idejéről.

– A rendelés szakszerű dokumentációt vezet.

– Rendelkezik neurológiai osztályos háttérrel.

– Az SM-betegek ellátására használt helyiségben zavartalanul elvégezhető a betegek tájékoztatása, vizsgálata, az injekciós terápiák alkalmazásának betanítása, az infúziós biológiai terápia beadása. A centrum rendelkezzen az anafilaxiás sokk elhárítására alkalmas felszereléssel, az intenzív osztály elérhető legyen.

Az 2018-ban, az EAN és az ECTRIMS által közösen kiadott SM-terápiás protokollban szereplő első, egységes európai ajánlás szerint SM-páciens csak speciális feltételeknek megfelelő SM-centrumban lehet és kell kezelni!

18. táblázat. *A kórtörténeti dokumentáció minimális feltételei (Middleton, et al. MSRD 2018;24:3-10.)*

A beteg neve (férfi/nő)
Születési éve
A diagnózis éve
Kórforma a diagnóziskor (CIS/RR/SP/PP)
Aktuális kórforma (CIS/RR/SP/PP)
Kórformaváltás (igen/nem)
Kórformaváltás dátuma
Relapszusok ideje, száma
Relapszusok súlyossági fokozata (enyhe lefolyású/közepes/súlyos)
Korábbi DMT (nincs/alemtuzumab, dimetil-fumarát, glatiramer-acetát, fingolimod, interferon β -1a, interferon β -1b, kladribin, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, siponimod, teriflunomid/azatioprin, mitoxantron)
Korábbi DMT kezdő dátuma
Korábbi DMT befejező dátuma
DMT elhagyásának oka (terápiás hatástalanság/mellékhatás/egyéb)
Aktuális DMT (nincs/alemtuzumab, dimetil-fumarát, glatiramer-acetát, fingolimod, interferon β -1a, interferon β -1b, kladribin, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, siponimod, teriflunomid/azatioprin, mitoxantron)
Aktuális DMT kezdő dátuma
EDSS-pontszám félévente
EDSS dátuma
Járástarteszt (500 méter járás, 25-Foot Walking Test), kézügyesség (9-Hole Peg Test) 6-12 havonta
Pszichopatológiai tesztek és életminőség (FIS, BDI, BICAMS, MSQol-54) évente
Terhesség (igen/nem)
Dohányzás (igen/nem)
Dohányzás napi mennyisége (db/nap)
Dohányzás kezdő dátuma
Első relapszus göctüneti lokalizációja (gerincvelői/agyivizuális/kisagyiv/gytörzsi)
Első relapszus tünetei (látáskárosodás/motoros rendszer érintettsége/szenzoros rendszer érintettsége/hólyag-bél működési zavar/kóros fáradekesség/kognitív károsodás/encephalopathia/egyéb)

Betegségmódosító kezeléseket csak olyan centrumban lehet folytatni, ahol biztosított a megfelelő szakmai és eszközös háttér e terápiák adekvát alkalmazásához, az

esetleges mellékhatások elhárításához és a terápiás hatás utánkövetéséhez.

A páciensek kórtörténeti dokumentációjának meg kell felelnie a nemzetközi ajánlásban rögzítetteknek. A 2019-ben megjelent, az SM-centrum feltételrendszerére vonatkozó nemzetközi protokoll javaslatot tesz a centrum személyi és tárgyi feltételeire, részletesen bemutatja, hogy milyen kautélái vannak a multidiszciplináris ellátóegységnek (**18. táblázat**). A közeljövő kiemelkedő feladata a betegutak kidolgozása lesz.

19. táblázat. Az SM-centrum feltételrendszere (Soelberg, et al. *Mult Scler* 2019;25:627-36.)

SM-centrum minimum feltételrendszere
<i>Az SM mindennapi ellátásához szükséges személyzet</i>
SM-ben jártas neurológus szakorvos (minimum két fő)
SM terápiában specialista nővér
adminisztrátor
pszichológus
szakgyógyász
<i>Az SM legfőbb tüneteinek ellátásához szükséges személyzet</i>
dietetikus
beszédterapeuta
fájdalomspecialista (az SM-centrum neurológusa is lehet)
urológus
spasticitas kezelésében jártas specialista (az SM-centrum neurológusa vagy rehabilitációs szakorvosa is lehet)
SM centrum ajánlott feltételrendszere
<i>Diagnosztikus háttér</i>
SM-ben jártas radiológus vagy neuroradiológus
mikrobiológia
labor
elektrofiziológia
szemészet
<i>További társszakmák</i>
belgyógyász
sebész
idegsebész
nőgyógyász
neurooftalmológus
otoneurológus
pszichiáter
neurorehabilitáció
MRI vizsgálati háttér
MRI az intézetben
MRI-térerő legalább 1,5 T

6.3. Az SM-centrum feladata

– Tünet- és panaszmentesség megőrzése, progresszív kórforma kialakulásának minél további késleltetése.

Célok:

– Jó fizikai állapotú (EDSS: 0–3 pont), munkaképes betegek: állapot stabilizálása, progresszió lassítása, a társbetegségek és az SM kísérő tüneteinek (spasticitas, urológiai betegségek, járásbizonytalanság, fáradékony-ság, depresszió) kezelése.

– Közepes fokú rokkantsággal élők (EDSS: 3–6 pont): fizioterápia, beszédterapeuta és pszichológus közreműködésével, rehabilitáció révén a munkaképesség minél további megőrzése, adekvát terápia folytatása.

– Nagyfokú rokkantsággal élők (EDSS: > 6,0 pont): progresszív kórformák okozta fizikai és szellemi tünetek enyhítése, az életminőség megőrzése fizioterápia, rehabilitáció segítségével, segédeszközök használata, mozgásteljesítmény javítása, önellátás megőrzése. Szociális munkás, otthoni ellátás biztosítása (**19. táblázat**).

Ajánlott irodalom

- Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T, et al. Management of multiple sclerosis patients in central European countries: current needs and potential solutions. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418759189.
<https://doi.org/10.1177/1756286418759189>
- Evans C, Marrie RA, Zhu F, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord* 2016;8:78-85.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.05.006>
- Kokas Z, Sandi D, Friciska-Nagy Z, et al. Do Hungarian multiple sclerosis care units fulfil international criteria? *PLoS One* 2022;17:e0264328.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264328>
- Latorraca CO, Martimbianco ALC, Pachito DV, et al. Palliative care interventions for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD012936.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012936.pub2>
- Middleton RM, Rodgers WJ, Chataway J, et al. Validating the portal population of the united kingdom multiple sclerosis register. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018;24:3-10.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.015>
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the Pharmacological Treatment of People with Multiple Sclerosis. *Multiple sclerosis*. Houndmills, Basingstoke, England 2018;24(2):96-120.
<https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
- Soelberg SP, Giovannoni G, Montalban X, et al. The multiple sclerosis care unit. *Mult Scler* 2019;25:627-36.
<https://doi.org/10.1177/1352458518807082>
- Wilson L, Loucks A, Bui C, et al. Patient centered decision making: Use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *Jour of the Neur Sciences* 2014;334,80-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.030>

7. Rehabilitáció

A Fogyatékosok Nemzetközi Osztályozása (FNO) alapú, betegközpontú megközelítés szerint az SM rehabilitáció célja, hogy a fizikai, pszichés és mentális károsodásokat elszenvedett beteg megszerezze azokat a képességeket, amelyek segítségével csökkenteni tudja a fogyatékoság mértékét, és optimalizálja a megmaradt funkcióit, annak érdekében, hogy a betegség tünetei a lehető legkisebb mértékben korlátozzák a munkavégzésben, a magánéletében és társadalmi kapcsolataiban. Súlyosan fogyatékos beteg esetében a fő cél az alapvető biológiai funkciók biztosítása, a másodlagos szövődmények (kontraktúrák, törések, félrenyelés, fertőzések, depresszió stb.) és a teljes szociális izoláció megelőzése. A hatékony rehabilitáció segítségével javítható a beteg és családja életminősége, csökkenthető a betegre fordított egészségügyi kiadás, és meghosszabbítható a munkában töltött idő.

Általános megfontolások

Az SM-mel élők rehabilitációját egyénre szabottan kell megtervezni, figyelembe véve a személyiséget, a szükségleteket, a fizikai és szellemi teljesítőképességet, a tanulási módszereket, a környezetet, a szociális lehetőséget, a betegség stádiumát, valamint az egyes kezelésekhez való hozzáférés esélyeit. A multidiszciplináris rehabilitáció folyamatosan és rugalmasan igazodjon az igényekhez, a beteg életkörülményeihez, a progresszív lefolyású betegség adott stádiumához; ne az SM diagnosízára fókuszáljon, hanem a társadalmi részvételt befolyásoló, tényleges diszfunkciókra, fogyatékoságokra.

7.1. A rehabilitációs terápia típusai

Bár nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az egyes rehabilitációs terápiákat milyen intenzitással, mennyi ideig szükséges végezni, mikor kell ismétlni, és egy esetleges jótékony hatás mennyi ideig marad meg, a rehabilitációs beavatkozások az SM komplex terápiájának elengedhetetlen részét képezik.

SM-ben a károsodás összetettsége és változékonysága miatt multidiszciplináris rehabilitáció javasolt. A fizikai erőnlét fenntartására, javítására irányuló tervezett, strukturált és repetitív testmozgás biztonságos. A fizikai aktivitás alatt a panaszok időszakos rosszabbodása átmeneti, pihenésre megszűnik. Testmozgás lehet a rehabilitáció részeként alkalmazott fizioterápia, az izomerőt növelő, az állóképességet, egyensúlyt fejlesztő tréningek, az aerobik, a jóga, a tai chi, illetve enyhe formában a pilatesgyakorlatok. A testmozgásnak az állóképesség javításán túl pozitív hatása van a hangulatra, a kóros fáradékonyságra, az életminőségre, csökkenti a spasticitást, a mozgásszervi fájdalmat (B).

Minimum 150 perc/hét időtartamra rendszeres testmozgás vagy ugyanannyi időre aktív életmód javasolt (C).

A motoros és szenzoros egyensúlytréning vagy a motoros egyensúlytréning három héten keresztül valószínűleg hatékony a statikus és dinamikus egyensúly javításában (B). Ugyanakkor nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a tréning csökkentené az esések számát, a betegek által megélt fogyatékoságot, bizonytalanságérzést.

A gyógytorna, robotok által támogatott járásgyakorlatokkal kiegészítve, progresszív, nem járóképes SM-ben lehet, hogy rövid távon növeli a járástávolságot és az állóképességet (C). Az egyensúlytréning, az erősítőgyakorlatok, az aerobik, az egésztest-vibráció és a transcutan elektromos stimuláció az enyhe és közepesen súlyos sclerosis multiplexben pozitív hatással lehet az egyensúlyra (C). A virtuális valóságon alapuló egyensúlytréning motivációs jellegű, az egyensúly hatásosságára az evidencia alacsony. A medencefenék-gyakorlatok, az elektromos stimuláció és a biofeedback pozitív hatással van az incontinenciára és az életminőségre (B).

A kognitív viselkedésterápia valószínűleg javítja a depressziót, az alkalmazkodást és a sclerosis multiplexszel való megküzdési képességet (C). A kognitív rehabilitációs programok javíthatják a rövid távú és a munkamemóriát, a figyelmet (C). A vizsgált tanulmányok közül sokból hiányzott az aktív kontrollcsoport, a megfelelően erősített minták, a vizsgálatok jelentős követési időszaka, a közeli és távoli transzfer egyértelmű megkülönböztetése, valamint az egyéni különbségek figyelembevétele. A számítógépalapú beavatkozások, például a telerehabilitáció kiegészítést jelenthetnek, mivel ezek hatékonyak és kényelmesek, és kevesebb személyes képzést igényelnek.

A felső végtagok hat héten keresztül végzett légzés-fokozó gyakorlatai közepesen fogyatékos SM-ben valószínűleg hatékonyak az időzített járás és az egy másodperc alatt kényszerített kilégzési térfogat (FEV₁) javítására, és valószínűleg hatástalanok a fogyatékoság javításában (B). Egy 10 héten keresztül végzett belégző-izom-edzésprogram – a tüdőfunkciós tesztekkel mérve – valószínűleg hatékony a maximális belégzési nyomás javításában (B).

7.2. A rehabilitáció helyszínei

A rehabilitáció történhet fekvőbeteg-szakintézményben vagy a beteg otthonában, főleg a súlyos fogyatékosággal élők esetében. A mozgásukban kevésbé korlátozottak ambuláns rehabilitációs programokban is részt vehetnek. A nyolc héten keresztül, heti rendszerességgel végzett, otthoni vagy ambuláns fizioterápia valószínűleg hatékony az egyensúly, a fogyatékoság és a járás javításában, de

valószínűleg hatástalan a felső végtagok kézügyességének javításában (I. szint B).

Az egyénre szabott fekvőbeteg-gyógytorna három héten keresztül, majd az otthoni gyakorlatok 15 héten át valószínűleg hatékonyan csökkentik a fogyatékos-ságot (II. szint B). Az adatok nem elegendőek ahhoz, hogy alátámasszák/elutasítsák az egyénre szabott, az életminőség javítása érdekében végzett fekvőbeteg-gyógytorna és az azt követő otthoni testmozgás alkalmazását.

Az átfogó, multidiszciplináris járóbeteg-rehabilitáció hat héten keresztül végezve – a funkcionális függetlenség mérésével mérve – valószínűleg hatékony a fogyatékos-ság/a funkció javításában (B).

A súlyos állapotban lévő SM-betegek számára is multidiszciplináris rehabilitáció ajánlott, intézeti vagy otthoni körülmények között, vagy a kettő kombinációjában (D). A helyszín megválasztását a beteg preferenciái, az utazási, szállítási lehetőségek, az ellátáshoz való hozzáférés, valamint a családi körülmények befolyásolják.

A telerehabilitációs programokban való részvétel jótékony hatása az állóképességre, a mobilitásra és a koordinációra három hónapon keresztül megmarad. Hosszú távon előnyösen befolyásolja a fájdalmat, az alvászavarokat és az életminőséget (C).

Relapszust követően megfontolandó az intézeti multidiszciplináris rehabilitációs program igénybevétele. A kizárólag kortikoszteroiddal kezelt relapszushoz képest a javulás (EDSS, FIM, BDI, FSS, MS Quality of Life-54, MS Self-Efficacy Scale) a testmozgást is magában foglaló komplex rehabilitációs kezelés esetén jobb lehet (B). A betegedukációt/tanácsadást is magában foglaló komplex, multidiszciplináris neurorehabilitáció együttesen hatásos (B).

Ajánlott irodalom

- Amatya B, Khan F, Galea M, and Cochrane.* Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD012732. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012732.pub2>
- Dardiotis E, Nousia A, Siokas V.* Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:58-66. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.017>
- Goverover PhY, Chiaravalloti ND, O'Brien AR, DeLuca J.* Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: An updated review of the literature from 2007 to 2016. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:390-407. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.021>
- Kalb R, Brown TB, Coote S, et al.* Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course *Mult Scler* 2020;26:1459-69. <https://doi.org/10.1177/1352458520915629>
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T.* Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006036. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006036>
- Momsen AH, Ørtenblad L, Maribo T.* Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. *Ann Phys Rehabil Med* 2022;65:101529. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101529>
- National Clinical Guideline Centre (UK).* Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London: National Institute for Health and Care Excellence. UK; 2014 Oct. 1-611. PMID: 25340249
- Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE.* The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014;343:3-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.016>
- Recommendations on Rehabilitation Services for Persons with Multiple Sclerosis in Europe endorsed by RIMS, Rehabilitation in Multiple Sclerosis, <https://eurims.org>
- Rooney S, Albalawi H, Paul L.* Exercise in the management of multiple sclerosis relapses: current evidence and future perspectives. *Neurodegener. Dis Manag* 2020;10:103-15. <https://doi.org/10.2217/nmt-2019-0029>
- American Academy of Neurology, Summary of Systematic Review: Rehabilitation in Multiple Sclerosis 2015;85:1896-903. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002146>
- Smith RM, Adeney-Steel M, Fulcher G, Longley WA.* Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:723-7. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.01.015>
- Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J, et al;* guideline task force. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2020;27:1510-29. <https://doi.org/10.1111/ene.14248>
- Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al.* EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-46. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x>
- Sotiropoulos MG, Lokhande H, Healy BC, et al.* Relapse recovery in multiple sclerosis: Effect of treatment and contribution to long-term disability. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2021;7:20552173211015503. <https://doi.org/10.1177/20552173211015503>
- Vekerdy-Nagy Zs.* Rehabilitációs orvoslás. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2010. p. 23-30.
- Vekerdy-Nagy Zs.* Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2017. p. 278-80.

8. Függelék

Kontrollvizsgálatok során javasolt tesztek sclerosis multiplexben

8.1. Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (EDSS)

EDSS	Jellemzők
0,0	normális neurológiai lelet (neurológiai fizikális vizsgálattal nem tapasztalható eltérés)
1,0	nincs funkciózavar, egyetlen funkcionális rendszerben észlelhető neurológiai tünet (például Babinski jel, tremor vagy nystagmus)
1,5	több mint egy funkcióban minimális neurológiai jelek
2,0	egy minimális funkciózavar (enyhe paresis, ataxia, vizuális-motoros zavarok)
2,5	egy enyhe vagy két minimális funkciózavar
3,0	mérsékelt funkciózavar (mono- vagy hemiparesis, ataxia, kifejezett szenzoros, szem- vagy hólyagtünetek), egy mérsékelt vagy három-négy enyhe funkciózavar
3,5	a beteg teljesen mozgásképes, de egy mérsékelt funkciózavar és számos másik funkcióban a minimálisnál kissé nagyobb mértékű rendellenesség
4,0	a funkciózavar relatíve súlyos, de a beteg önellátó, és viszonylag komolyabb rokkantsága ellenére átlag napi 12 órán át normális köznapi tevékenységet folytat; segítség nélkül vagy pihenéssel 500 métert képes gyalogolni
4,5	a beteg teljesen mozgásképes, egész nap tud dolgozni, egyébként a teljes cselekvőképességében némileg korlátozott lehet, és minimális segítségre szorulhat; viszonylag komoly rokkantsági fokon áll; segítség nélkül vagy pihenéssel 300 métert képes gyalogolni
5,0	segítség nélkül vagy pihenéssel 200 métert képes gyalogolni; a rokkantság mértéke elég komoly ahhoz, hogy korlátozza az egész napot felölelő cselekvésekben (speciális gondoskodás nélkül egész nap dolgozni)
5,5	segítség nélkül vagy pihenéssel 100 métert képes gyalogolni; a rokkantság mértéke elég jelentős ahhoz, hogy meggátolja a teljes napot igénybe vevő cselekvéseket
6,0	váltakozó vagy egyoldalú, állandó segítség (bot, mankó, támasz) szükséges a pihenéssel vagy anélkül megtett, körülbelül 100 méteres gyalogláshoz
6,5	állandó kétoldali segítség (bot, mankó, támasz) szükséges a körülbelül 20 méteres gyalogláshoz, pihenés nélkül
7,0	még segítséggel is képtelen öt méternél hosszabb távot megtenni, lényegében tolokocsihoz van kötve; hagyományos kocsija van, saját maga hajtja a kerekeket; önállóan ül bele, és száll ki; körülbelül napi 12 órát tölt a székében
7,5	képtelen pár lépésnél többet megtenni; tolokocsihoz kötött, segítségre lehet szüksége a be- és kiszállásnál; maga hajtja a kerekeket, de nem képes egy teljes napot eltölteni a hagyományos tolokocsiban, motorizált tolokocsira lehet szüksége
8,0	lényegében ágyhoz, székhez van kötve, vagy tolokocsit használ, esetleg a nap nagyobb részét ágyon kívül töltheti; számos önellátó mozdulatra képes, a karjait hatékonyan képes használni
8,5	lényegében a nap legnagyobb részében ágyhoz kötött, a karjait képes bizonyos fokig hatékonyan használni, néhány önellátó mozdulatot még el tud végezni
9,0	teljesen magatehetetlen, ágyhoz kötött; még képes kommunikálni, illetve enni
9,5	teljesen magatehetetlen fekvőbeteg; képtelen kommunikálni vagy enni/nyelni
10,0	elhalálozás SM következtében

