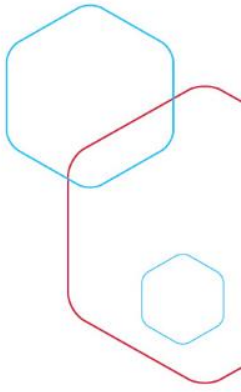


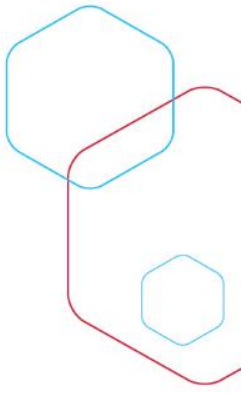
Moderná farmakoterapia a manažment pacientov so sklerózou multiplex



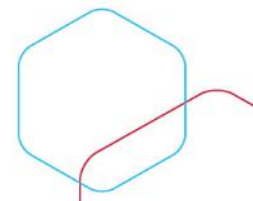
MUDr. Balázs Lőrincz, prim. MUDr. Eva Hanáčková

Vyhlásenie o konflikte záujmov

- Nemám potencionálny konflikt záujmov



Skleróza multiplex



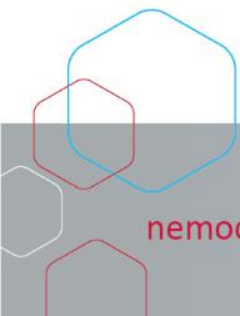
10.1120/sciencelife.01222 (2022).

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Kjetil Bjornevik^{1†}, Marianna Cortese^{1†}, Brian C. Healy^{2,3,4}, Jens Kuhle⁵, Michael J. Mina^{6,7,8}, Yumei Leng⁶, Stephen J. Elledge⁶, David W. Niebuhr⁹, Ann I. Scher⁹, Cassandra L. Munger^{1‡}, Alberto Ascherio^{1,10,11‡*}

¹Department of Nutrition, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA. ²Partners Multiple Sclerosis Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA. ³Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁴Biostatistics Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA. ⁵Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland. ⁶Division of Genetics, Brigham and Women's Hospital, Howard Hughes Medical Institute, Department of Genetics, and Program in Virology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁷Center for Communicable Disease Dynamics, Department of Epidemiology, and Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA. ⁸Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁹Department of Preventive Medicine and Biostatistics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA. ¹⁰Department of Epidemiology, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA. ¹¹Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

- Priemerná primodiagnostika medzi 20.-30. rokov
- Nevyliečiteľné ale dobre kontrolovateľné ochorenie pri dobrom compliance pacienta



Línie terapie podľa účinnosti

1. línia	1,5. línia	2. línia
Interferon - β 1A (Rebif, Avonex, Plegridy)	Dimetyl-fumarát (Tecfidera)	Natalizumab (Tysabri)
Interferon - β 1B (Betaferon, Extavia)	Fingolimod (Gilenya)	Ocrelizumab (Ocrevus)
Glatiramer acetát (Copaxone, Remurel)	Siponimod (Mayzent)	Alemtuzumab (Lemtrada)
Teriflunomid (Aubagio)		Kladribin (Mavenclad)

Interferony

- Cytokíny modulujúce imunitnú odpoveď
- Prvá a základná línia u väčšiny pacientov
- Dávkovanie: v závislosti od formy
- NÚ: flu-like syndrom, lokálna reakcia, transaminitída, extrémne vzácne lymfo- a trombocytopenia
- NABS (Uher, Fellows et al. 2017)



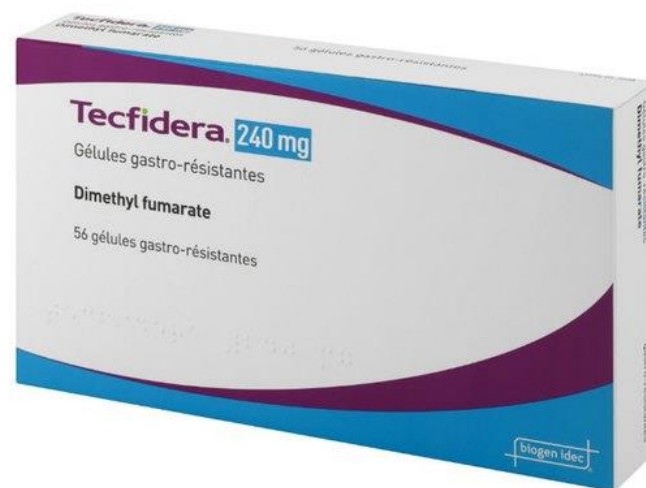
Teriflunomid

- Blokuje syntézu pyrimidínu inhibíciou dihydroorotát dehydrogenázy a tým dochádza k blokáde rýchlo sa deliacich buniek vrátane T-lymfocytov
- Dávkovanie: 14mg á 24h p.o.
- NÚ: transaminitída, hypertenzné špičky, padanie vlasov
- Potencionálne teratogénny účinok!



Dimetyl-fumarát

- Imunomodulačné a neuroprotektívne účinky cestou aktivácie nukleárného faktoru (Nrf2) ktorá hrá dôležitú úlohu v bunenej odpovedi na oxidačný stres
- Dávkovanie: 240mg á 12h p.o.
- Dobrá tolerancia
- NÚ: flush, GIT symptomy – hnačky, krče v bruchu, lymfopenie(v prípade hladiny <500 okamžité prerušenie liečby)



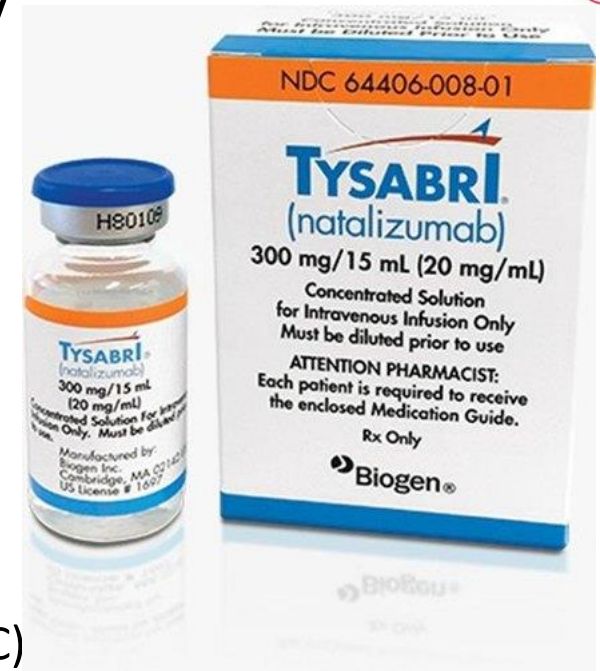
Fingolimod

- Analóg sfyngozínu ktorý moduluje S1P receptory a tým ovplyvňuje migráciu lymfocytov (zadržuje ich v lymf. uzlinách)
- Dávkovanie: 0,5mg á 24h p.o.
- NÚ: bolesti hlavy, nauzea, zvracanie, častejšie virové infekcie BRADYARTMIA – prvé podanie vždy v nemocnici na monitorovacom lôžku
- Nutné sledovať pečeňové enzýmy a krvný obraz!
- Potencionálne využitie pri iNCMP v kombinácii s alteplázou (Tian, Shi et al. 2018)



Natalizumab

- Rekombinantná monoklonálna protilátka proti $\alpha 4$ subjednotke integrínových molekúl – znemožňuje prestup lymfocytov do CNS
- Ohromná efektívnosť – až 83% redukcia nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií na MRI! (Polman, O'Connor et al. 2006)
- Dávkovanie: 300mg i.v. á 4 týždne
- NÚ: oportunistické infekcie, bolesť hlavy, GIT symptómy
 - Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
 - Sposobená reaktiváciou DNA polioma vírusu (JC)



Ocrelizumab

- Plne humanizovaná rekombinantná anti-CD20 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na iný ale prekrývajúci sa epitop ako rituximab
- Jediná látka ukazujúci efektívnosť aj na primárne progresívny priebeh (Montalban, Hauser et al. 2017)
- Dávkovanie: po striktnej premedikácii 600mg i.v. á 6 mesiacov
- NÚ: infúzne reakcie, horné a dolné respiračné infekcie, rekurentné vírusové infekcie, kožné infekcie.



Alemtuzumab

- Humanizovaná monoklonálna protilátka ktorá depletuje CD52-exprimujúce T-bunky, B-bunky, NK-bunky a monocyty
- Dochádza k dlhodobej lymfopénii CD4 T-lymfocytov
- Rezervná terapia na vysoko aktívne relaps-remitujúce formy po zlyhaní aspoň 2 vysoko efektívnych DMT
- NÚ: infúzne reakcie, vírusové infekcie, autoimunitné ochorenia, ITP
- Dávkovanie:
 - 1. rok 12mg i.v. po dobu 5 dní do celkovej dávky 60mg
 - 2. rok 12mg i.v. po dobu 3 dní do celkovej dávky 36mg
 - Ďalšie 3 dňové terapie á rok podľa zváženia



Kladribin

- Imunosupresívny purínový antimetabolit zamierajúci sa proti lymfocytovým subtypom
- Ide o imunirekonštitučnú terapiu – prechodná selektívna deplécia T a B lymfocytov s následnou obnovou rovnováhy imunitného systému
- Najúčinnějšía perorálna terapia (Signori, Sacca et al. 2020)
- Rezervná terapia pre pacientov s minimálne 2 neúčinnými DMT
- Dávkovanie: 3,5mg/kg rozdelený do dvoch cyklov (každý 1,75mg/kg) á rok, každý cyklus rozdelený do dvoch podcyklov rozdelených o 4 týždne
- NÚ: infekcie HCD, bolesť hlavy, LYMFOPENIA
- Rozsiahle využitie najmä v hematológii



Prístup pri nasadzovaní terapie

Demografické	Klinické	Radiologické
Nástup po 30r.	Zlá reakcia na akútnú terapiu	Veľký objem T2 lézií na MRI
Muž	Časté ataky po primodiagnostike	Vysoká aktivita choroby – zväčšujúce sa/nové T2 lézie
Fajčenie	Veľký počet OCB v likvore pri primodiagnostike	Lézie v krčnej mieche
Obezita	Motorická/ cerebelárna prvá ataka	Kortikálna atrofia mozgu pri primodiagnostike

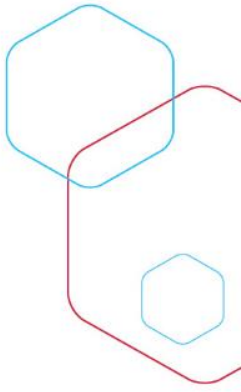
Neurologické oddelenie Nemocnica AGEL Komárno

Prim. MUDr. Eva Hanáčková
MUDr. Takáč Tomáš
MUDr. Takáčová Kristína
MUDr. Balko Rudolf
MUDr. Kochanová Lucia
MUDr. Kaan Tansu Uluel
MUDr. Rončeková Bianka
MUDr. Molnár Zsolt



Duševne nás podporujú z materskej dovolenky:

MUDr. Pásztóová Katarína
MUDr. Kucharíková Lucia
MUDr. Čulíková Beáta



Ďakujem za pozornosť!