

Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών  
Σπουδών  
"Κλινική Φαρμακολογία-Θεραπευτική"

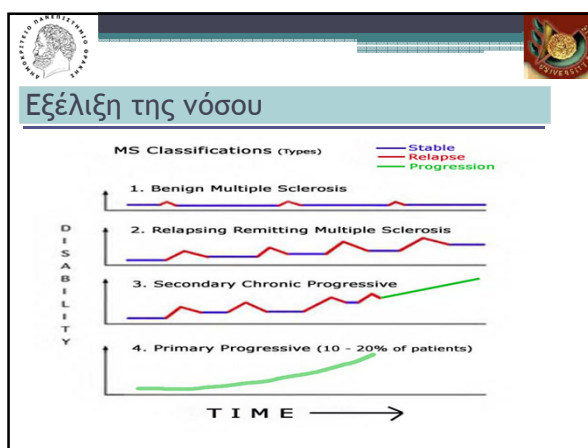
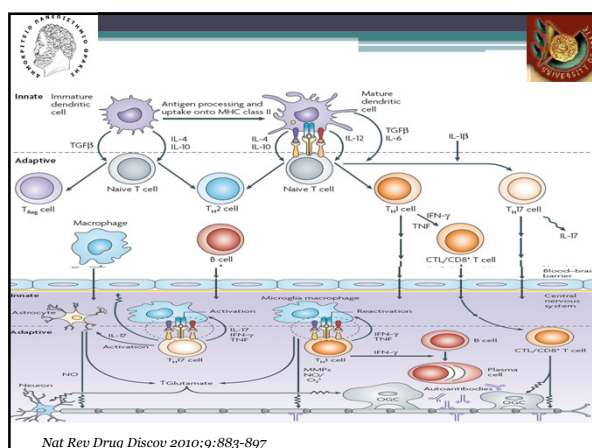
«ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΙΟΥ JC (JCV) ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ  
ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΝΑΤΑΛΙΖΟΥΜΑΒ.»

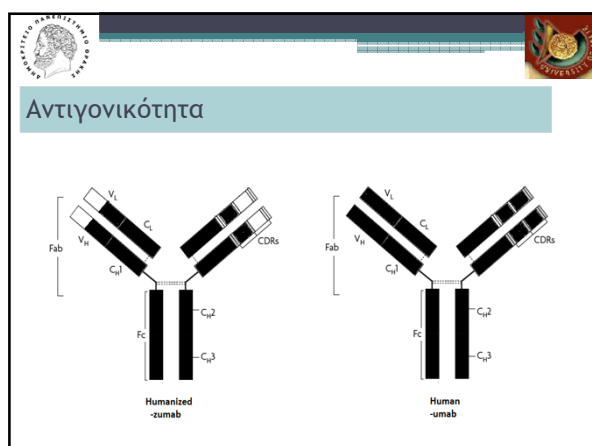
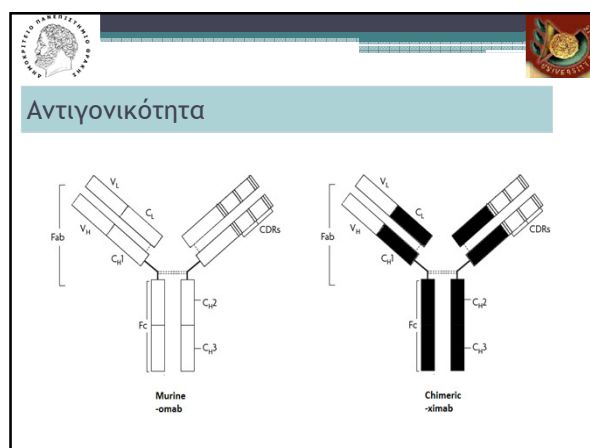
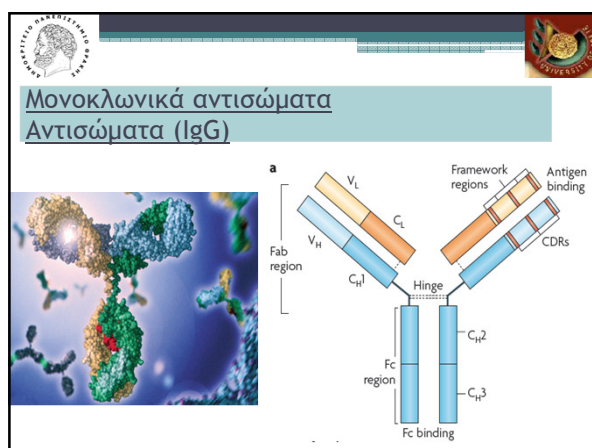
Μαρία Στάμου  
Ειδικεύομενη Ιατρός Βιοπαθολογίας  
Γ. Ν. Ξάνθης

Αλεξανδρούπολη  
Ιούνιος 2013

Εισαγωγή

- **Πολλαπλή σκλήρυνση.**  
μια κυρίως φλεγμονώδης διαταραχή του  
εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού
- Αυτοάνοσης αιτιολογίας
- Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες





**Ονοματολογία**

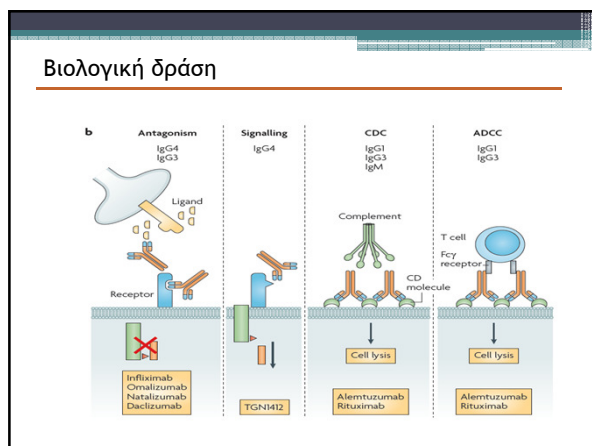
|                                                       |  |  |  |
|-------------------------------------------------------|--|--|--|
| h = human                                             |  |  |  |
| m = mouse                                             |  |  |  |
| z = rat                                               |  |  |  |
| z = humanised                                         |  |  |  |
| p = primate                                           |  |  |  |
| e = hamster                                           |  |  |  |
| x = chimeric                                          |  |  |  |
| axo = rat or mouse                                    |  |  |  |
| xi = the combination of humanised and chimeric chains |  |  |  |

| mAbs - MS    | target, source, generic |
|--------------|-------------------------|
| lim, zu, mab | natalizumab             |
| lim, zu, mab | daclizumab              |
| tum, xi, mab | rituximab               |
| tum, zu, mab | alemtuzumab             |

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Viral              | -vir-   |
| Bacterial          | -bac-   |
| Immune             | -lim-   |
| Infectious lesions | -les-   |
| Cardiovascular     | -cir-   |
| Antifungal         | -fung-  |
| Neurological       | -ner-   |
| Interleukins       | -lin-   |
| Musculoskeletal    | -mul-   |
| Bone               | -os-    |
| Toxin as target    | -toka-  |
| Tumours            |         |
| Colon,             | -col-   |
| Melanoma           | -mel-   |
| Mammary            | -mar-   |
| Testis             | -got-   |
| Ovary              | -gov-   |
| Prostate           | -pr(o)- |
| Miscellaneous      | -tum-   |



### Natalizumab

- 100% διατήρησης της δεσμευτικής ικανότητας
- 95% ανθρώπινης προέλευσης
- Μειωμένη αντιγονικότητα
- Αυξημένη ημίσεια ζωή

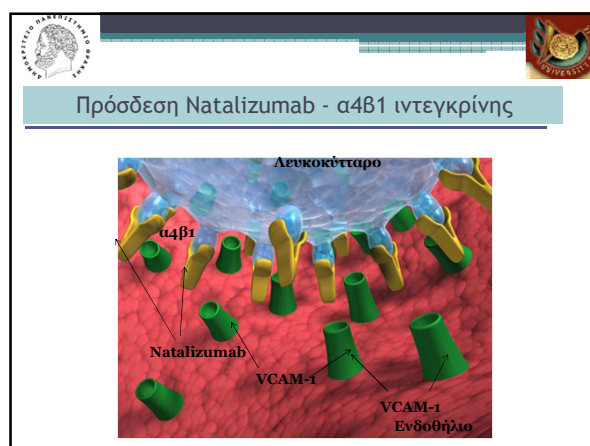
Rudick RA, Sandrock A. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2004;4:571-580.

### Μηχανισμός δράσης Natalizumab

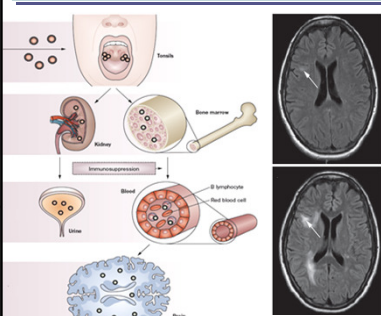
**Αναστολέας μορίων εκλεκτικής προσκόλλησης**

**Διπλή αντιφλεγμονώδης δράση:**

- Αναστολή της μετανάστευσης ανοσοκυττάρων στο φλεγμαίνοντα ιστό διαμέσω του ΑΕΦ
- Αναστολή της αλληλεπίδρασης των λευκοκυττάρων που εκφράζουν την α4β1 ιντεγκρίνη με τα συνδεδεμένα μόριά τους



### Ανεπιθύμητες ενέργειες - PML



- 50-80% των υγιών ενηλίκων φέρουν αντισώματα έναντι του ιού JC

*N Engl J Med. 2012*

### Σκοπός της μελέτης

- Προσδιορισμός JCV-οροθετικών ασθενών
- Υπολογισμός του κινδύνου εκδήλωσης PML
- Καταγραφή του τρόπου διαχείρισης των ασθενών σε σχέση με την παρουσία ή μη αντισωμάτων

### Υλικό - Ασθενείς

Μελέτη αναδρομική

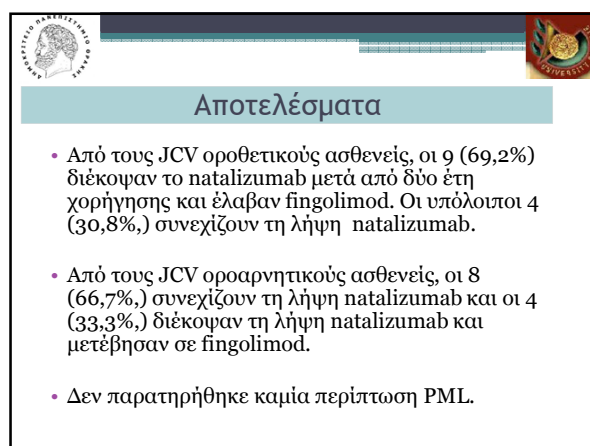
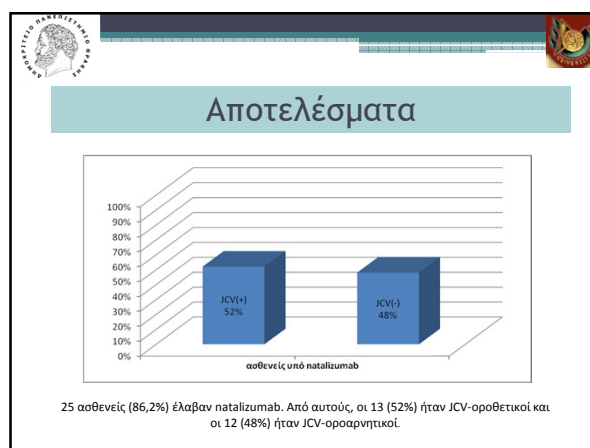
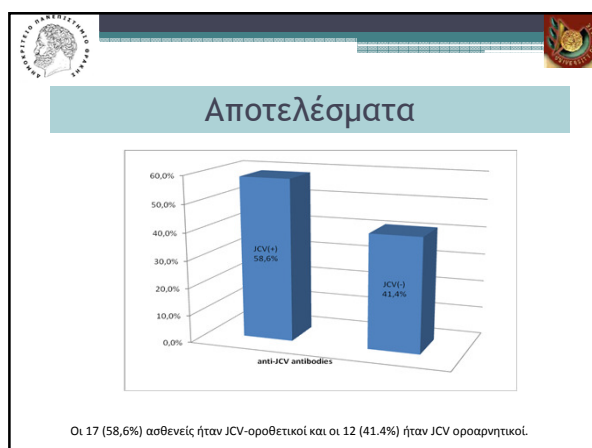
- ❖ 29 ασθενείς
- ❖ 18 γυναίκες & 11 άντρες
- ❖ μ.ο. ηλικίας: 37,7 έτη
- ❖ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α.
- ❖ Χρονικό διάστημα μελέτης: Νοέμβριος 2011-Απρίλιος 2013

**Κριτήρια εισαγωγής:** ασθενείς με διαγνωσμένη υποτροπιάζουσα μορφή ΠΣ υπό θεραπεία β' γραμμής

**Κριτήρια αποκλεισμού:** ασθενείς με ΠΣ υπό θεραπεία α' γραμμής

### Μεθοδολογία

- Έλεγχος αντισωμάτων ορού έναντι του ιού JC
- Ερευνητικό κέντρο Unilabs
- Second-generation ELISA (ποιοτικός προσδιορισμός)



**Συζήτηση**

**Προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι του ιού JC**

**JCV οροθετικοί**

ΗΠΑ: 60% μεταξύ ατόμων ηλικίας 20-29 ετών

Ην.Βασίλειο: 50% μεταξύ ατόμων ηλικίας 60-69 ετών

Γερμανία: 86% των υγιών ενηλίκων

Μελέτη: 58,6%

**Συζήτηση**

**Υπολογισμός του κινδύνου εκδήλωσης PML**

- ✓ Παρουσία αντισωμάτων έναντι JCV
- ✓ Προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- ✓ Χρονική διάρκεια θεραπείας με Natalizumab

**Συζήτηση**

|                             | 1-24   | 25-48  | 1-24   | 25-48 |
|-----------------------------|--------|--------|--------|-------|
| Προηγούμενες PML            | 25     | 94     | 16     | 52    |
| Ασθενείς υπό παρακολούθηση  | 11,625 | 44,721 | 10,043 | 4,681 |
| Συχνότητα PML/1000 ασθενείς | 0.09   | 0.56   | 1.6    | 11.1  |

Μέχρι τον Σεπτέμβριο 2012, η συχνότητα εμφάνισης PML ήταν:

ΗΠΑ 1/550 με θνητότητα 37%

Ευρώπη 1/229 με θνητότητα 8,6%

μελέτη <0,05%

**Συζήτηση**

**Η διαχείριση των ασθενών βασίζεται:**

- ✓ στην ανίχνευση αντισωμάτων έναντι JCV
- ✓ στο χρονικό διάστημα λήψης Natalizumab.




### Συζήτηση

1. Όλοι οι ασθενείς υπό Natalizumab συμπλήρωσαν δυο έτη χορήγησης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.
2. Οι JCV οροαρνητικοί ασθενείς μετά από κύκλο 24 μηνιαίων ενδοφλέβιων εγχύσεων Natalizumab συνέχισαν τη λήψη natalizumab για ένα ακόμα έτος μετά από δική τους επιλογή.




### Συζήτηση

3. Ένα μέρος των οροθετικών ασθενών ακολούθησε την τακτική της διακοπής του φαρμάκου λόγω του αυξημένου κινδύνου PML.
4. Ένα μικρό ποσοστό οροθετικών ασθενών συνέχισαν τη λήψη Natalizumab.




### Συμπεράσματα

- Το ποσοστό των JCV οροθετικών ασθενών ήταν 58%, στα χαμηλότερα σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία όρια.
- Δεν καταγράφηκε κανένα επεισόδιο PML, επομένως η πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου υπολογίζεται <0,05%.
- Ο προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι JCV αποτελεί το κύριο και αντικειμενικότερο κριτήριο των κλινικών γιατρών.




### Προοπτικές - Νεότερα δεδομένα

Από τον Μάιο του 2013 ακολουθείται στην Ευρώπη η μέθοδος του ποσοτικού προσδιορισμού των αντισωμάτων έναντι του ιού JC.

- ✓Πιο ακριβής μέθοδος
- ✓Πιο ειδική μέθοδος (λιγότερες διασταυρούμενες αντιδράσεις)
- ✓Κλινικά σύμφωνη με τα αποτελέσματα της 2<sup>nd</sup> generation ELISA



## Ευχαριστίες

- ❖ Επιβλέπων, Επικ. Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ  
κ. Ιωάννης Ηλιόπουλος
- ❖ Ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της  
Νευρολογικής κλινικής του Παν. Γεν. Νοσοκομείου  
Αλεξανδρούπολης



## Σας ευχαριστώ πολύ