

Sclerosis multiplex'i ravi muutub

Kuigi esimene tutvustamiseks valitud uuring ei ole küll enam uus teadusmaailmas, on see praegu ometi oluline Eesti arstide jaoks, sest tutvustab *sclerosis multiplex'i* (SM) ravimeetodit, mis alates 2013. aastast on ka Eestis kättesaadav. C. H. Polmani ja kaastöötajate 2006. aastal ilmunud artiklis on tehtud kokkuvõtte SMi uudse toimemehhanismiga ravimi natalisumaabi kliinilisest uuringust AFFIRM (1). Natalisumaab on monoklonaalne antikeha, mis blokeerib lümfotsüütide migratsiooni läbi hematoentsefaalse barjääri kesknärvisüsteemi ning inhibeerib lümfotsüütide migratsiooniks vajalikku adhesioonimolekuli mõju. Ravimi oodatav toime on autoimmuunse põletiku moduleerimine.

Kolmanda faasi kliinilises ravimiuuringus osalesid ilma progresseerumiseta, ägenemiste ja remissioonidega SM diagnoosiga patsiendid, kes ei vajanud kõrvalist abi käimisel. Nende haiguse keskmine kestus enne uuringut oli 5 aastat ning 90%-l uuritutest oli olnud üks või kaks ägenemist kahe viimase aasta jooksul. Kokku osales uuringus 942 SMi diagnoosiga inimest, kellest 627 sai ravi natalisumaabiga. Natalisumaabi manustati 28 päeva tagant 300 mg veenisisesi. Uuringu tulemusena selgus, et natalisumaabirühmas vähenes ägenemiste arv 68% esimese aasta jooksul: ravirühmas oli keskmiselt 0,26 ja platseeborühmas 0,83 ägenemist aastas. Pärast kaht aastat ravi oli ilma ägenemisteta 72% natalisumaabi- ja vaid 46% platseeborühma uuritavatest. Neuroloogilise puude kumulatiivne progresseerumiskeskmine vähenes ravi saanutel 42%. Kliinilisi andmeid kinnitas peaaegu magnetresonantstomograafilise uuringu muutuste analüüs. Nimelt

selgus, et mitte ühtegi demüelinisatsioonikollet ei lisandunud kahe aasta jooksul 57%-l natalisumaabi- ja vaid 15%-l platseeborühma uuritavatest. Ravimi kõrvaltoimete profiil oli soodne, platseeborühmast enam esines natalisumaabi saanutel vaid väsimust ja allergilisi reaktsioone. Ülitundlikkusreaktsioon esines 4%-l natalisumaabi saanutest, neist 12 juhul oli tegemist urtikaariaga.

2005. aastal võttis ravimitootja natalisumaabi turult ära, sest selleks ajaks oli diagnoositud kolmel ravimiuuringutes osalenud patsiendil progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). PML on raske neuroloogilist puuet põhjustav peaaegu oportunistlik infektsioon, mida põhjustab JC-viirus (JCV). JCV levimus populatsioonis varieerub 40–74%. Viirus sai oma nime esimeselt patsiendilt (John Cummings), kellel see avastati. JCV-vastaste antikehade määramise täpsus on oluliselt paranenud tänu viimase paari aasta jooksul täiustatud diagnostikale.

2012. aastal ilmunud G. Bloomgreni ja kolleegide töös analüüsiti kõiki maailmas registreeritud PMLi-juhte, mis olid ilmnunud SMi ravimisel natalisumaabiga (29.02.2012. aasta seisuga 212 PMLi-juhtu 99 571 natalisumaabiga ravitu hulgas), ning püüti selgitada selle raske tüsistuse tekke riskitegureid. Esiteks avastati kõikidel PMLi diagnoosiga patsientidel veres JCV-vastased antikehad. Teiseks riskiteguriks oli varasem ravi tsütostaatiliste ravimitega (mitoksantroon, tsüklofosfamid). Kolmanda PMLi tekkimise riskitegurina vaadeldi natalisumaabiga ravimise kestust. Analüüsi tulemuste järgi on suurim risk PMLi haigestuda kõigi kolme riskiteguri koosinemisel, s.t JCV antikehade, varasema tsütostaatilise ravi ja üle 24 kuu kestnud natalisumaabiga ravimise korral. Niisugusel juhul on

haigestumus PMLi 11,1 juhtu 1000 ravitud patsiendi kohta. Oluliselt väiksem risk haigestuda on JCV-positiivsetel patsientidel, keda ei ole tsütostaatikumidega varem ravitud. Nende hulgas on 1–24 kuud kestnud natalisumaabiravi foonil PMLi haigestumine 0,56 juhtu 1000 patsiendi kohta, mis suureneb 4,6-ni, kui ravi on kestnud 24 kuud ja enam. JCV-negatiivsetel patsientidel sisuliselt puudub risk PMLi haigestuda.

Kokkuvõtteks annab PMLi haigestumise riske käsitlev artikkel meile võtme ka natalisumaabiga ravi individuaalseks planeerimiseks ja konkreetse tüsistuse riski hindamiseks. See omakorda võimaldab planeerida tegevusi PMLile iseloomulike muutuste võimalikult varajaseks avastamiseks nii peaaegu magnetresonantstomograafial kui ka haige kliinilisel hindamisel.

ALLIKAD

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
2. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk on natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.

Katrin Gross-Paju

Lääne-Tallinna Keskhaigla
närvihaiguste kliinik, Tallinna
Tehnikaülikooli kliinilise meditsiini
instituut
katrin.gross-paju@keskhaigla.ee