



**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**2024**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Συστάσεις για τη διαχείριση των τροποποιητικών της νόσου παραγόντων..... | 7  |
| 2. Θεραπευτικό πρωτόκολλο πολλαπλής σκλήρυνσης .....                        | 16 |
| 3. Σχηματική απεικόνιση θεραπευτικού πρωτοκόλλου.....                       | 21 |

## **Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για τα Νευρολογικά Νοσήματα**

**ΤΣΙΒΓΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ** (Συντονιστής), Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).

**ΓΚΑΤΖΩΝΗΣ ΣΕΡΓΙΟΣ**, Καθηγητής Νευρολογίας-Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

**ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**, Καθηγητής Νευρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ».

**ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης.

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

**ΣΚΑΡΜΕΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

**ΣΤΑΘΗΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ**, Νευρολόγος, Δ/ντης Νευρολογικού τμήματος του νοσοκομείου "Mediterraneo".

**ΣΤΑΜΕΛΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Νευρολόγος, Υπεύθυνη Τμήματος Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ».

**ΣΤΕΦΑΝΗΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ**, Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.), Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής, «ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ» Νοσοκομείο.

**ΧΡΟΝΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ**, Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών.

**ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

**ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

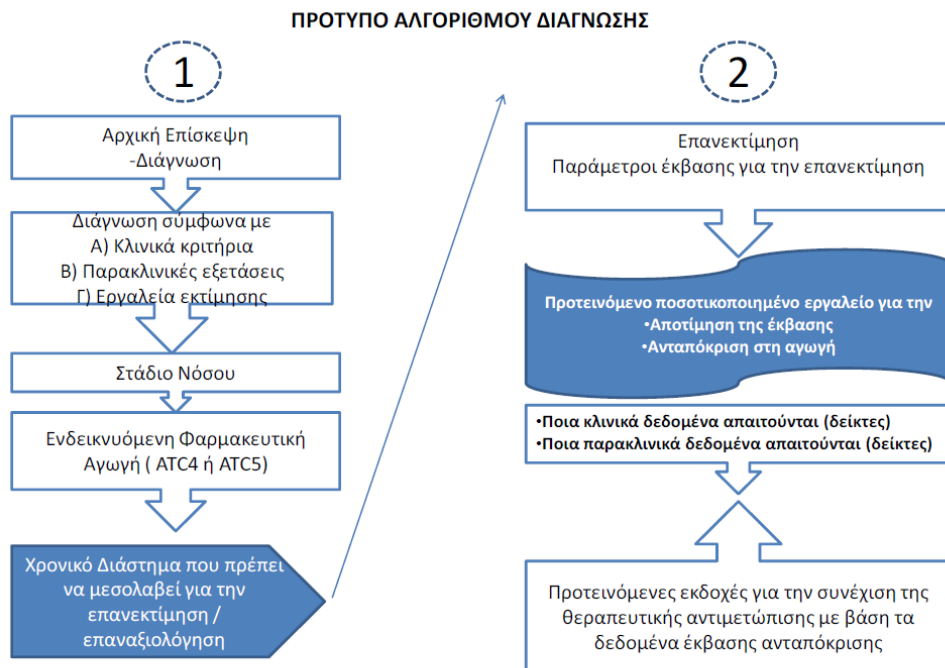
### **Μέλη προηγούμενης Ομάδας Εργασίας και εξωτερικοί συνεργάτες που συνέβαλαν στο ΘΠΣ**

**Βουμβουράκης Κωνσταντίνος**  
**Κυλιντηρέας Κωνσταντίνος**  
**Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης**  
**Πελίδου Ερριέττα – Συγκλητή**  
**Χατζηγεωργίου Γεώργιος**  
**Μπακιρτζής Χρήστος**

### **Γραμματειακή Υποστήριξη**

**Τσαπαρίκου Δήμητρα**

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



# 1. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

## Βασικές αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ)

Η ΕΛΛΑΝΑ θεωρεί πως η ορθή παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών με τη νόσο, προϋποθέτει και χαρακτηρίζεται από τις παρακάτω βασικές αρχές:

1. Η βέλτιστη φροντίδα του ασθενούς αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο της θεραπείας. Η λήψη απόφασης θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από συζήτηση μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του ασθενούς και αφού προηγηθεί η ενημέρωσή του για τους στόχους, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους κάθε θεραπευτικής επιλογής.

2. Οι νευρολόγοι αποτελούν την ειδικότητα που πρέπει να χειρίζονται τα θεραπευτικά σχήματα της ΠΣ. Βασική προϋπόθεση είναι η επαρκής εκπαίδευσή τους στη νόσο και στις θεραπείες και η συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την ολοκληρωμένη προσέγγιση και αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων της συγκεκριμένης νευρολογικής νόσου.

3. Η ΠΣ αποτελεί μια νόσο με υψηλό φορτίο επιβάρυνσης σε ατομικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη λήψη θεραπευτικής απόφασης.

4. Η θεραπεία της νόσου στοχεύει στην έλεγχο και την αποτροπή περαιτέρω βλάβης, υπό την έννοια της προστασίας των νευρικών κυττάρων και νευραξόνων από περαιτέρω καταστροφή, και την επιδιόρθωση των βλαβών που έχουν επέλθει ως συνέπεια της νόσου, όποτε και όταν είναι αυτό εφικτό (Freedman 2011).

5. Ως βέλτιστη θεραπευτική επιλογή χαρακτηρίζεται αυτή που:

- i. Προλαμβάνει την πρόοδο της αναπηρίας
- ii. Μειώνει στο μέγιστο δυνατό βαθμό τον αριθμό των υποτροπών
- iii. Βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς

Παραδοσιακά η εκτίμηση του φορτίου της νόσου γίνεται με συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια (υποτροπές και επιδείνωση κινητικής αναπηρίας), καθώς και τον απεικονιστικό έλεγχο (MRI, T1 και T2 ακολουθίες). Άλλοι παράμετροι όπως η εγκεφαλική ατροφία, η επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας, η κόπωση, η επίδραση στην ποιότητα της ζωής, στο επαγγελματικό και κοινωνικό status έχουν αρχίζουν να μελετώνται στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και, τουλάχιστο κάποιες από αυτές, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην καθημερινή κλινική πρακτική του θεράποντος νευρολόγου. Είναι δεδομένο πως η φαινομενική ύφεση συνοδεύεται από υποκλινική δραστηριότητα της νόσου στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων και οι εξελίξεις στην απεικόνιση και εργαστηριακή διάγνωση αυτής της υποκλινικής δραστηριότητας θα διαμορφώσουν ανάλογα και τη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στο άμεσο μέλλον.

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

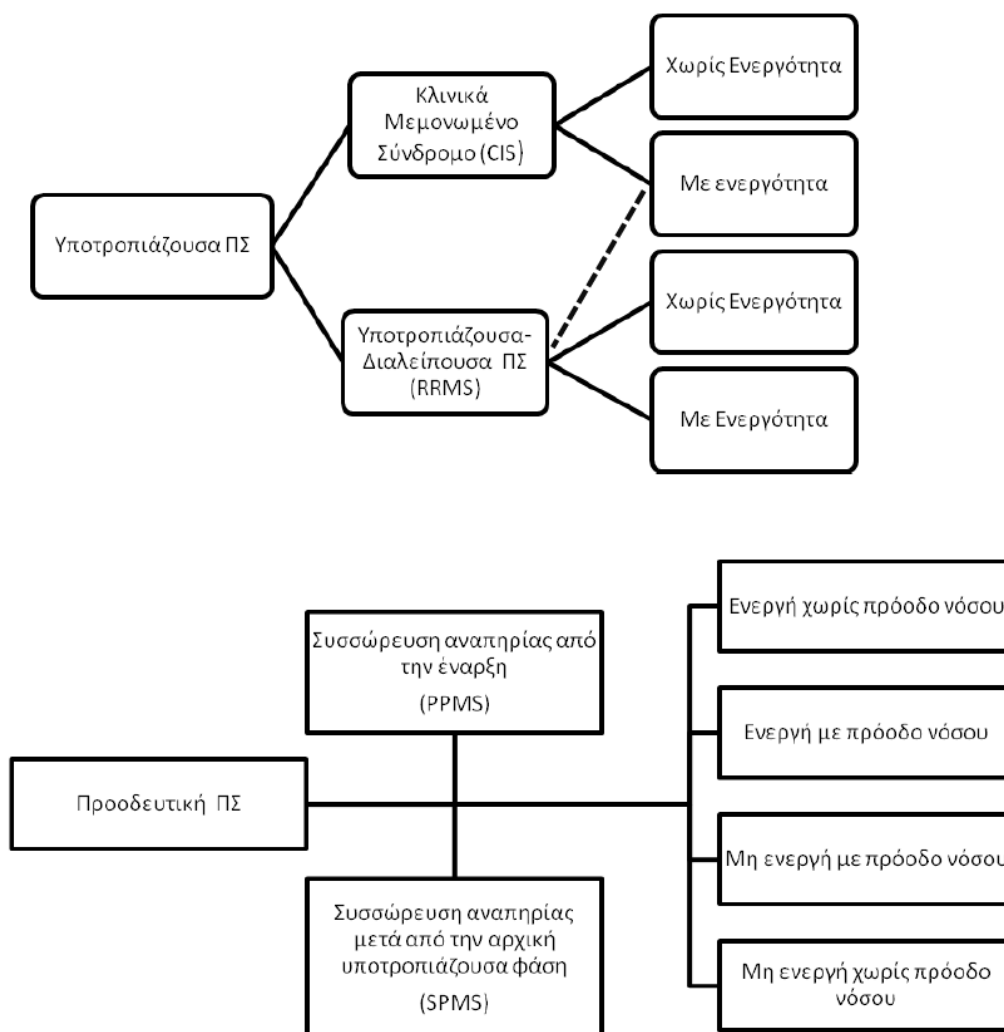
Τα ανανεωμένα κριτήρια Mc Donald αποτελούν ένα αξιόπιστο σύστημα διάγνωσης της νόσου (Thomson A.J, 2018). Παρ' όλα αυτά η ορθή λήψη του ατομικού ιστορικού, η φυσική εξέταση του ασθενούς, η σωστή αξιολόγηση των απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων από νευρολόγους με γνώση και εμπειρία στη νόσο κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην ορθή διαφοροδιάγνωση και εφαρμογή των εν λόγω κριτηρίων. Οι αλλαγές από την προηγούμενη έκδοση είναι η προσθήκη των ακόλουθων κριτηρίων στη διάγνωση της επιβεβαιωμένης ΠΣ: α) Ολιγοκλωνικές ζώνες IgG στο ENY, β) συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές βλάβες ανεξάρτητα από το κλινικό σύνδρομο και γ) φλοιώδεις βλάβες(όταν ανιχνεύονται με εξελιγμένες μεθόδους μαγνητικής απεικόνισης) , βλ. Εικόνα 1.

**Εικόνα 1.** McDonald κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ, έκδοση 2017

|                             | Αριθμός εστιών με αντικειμενικά κλινικά ευρήματα                                                                                         | Επιπρόσθετα ευρήματα που απαιτούνται για τη διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ 2 κλινικά σύνδρομα</b> | <b>≥ 2</b>                                                                                                                               | Κανένα                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>≥ 2 κλινικά σύνδρομα</b> | 1 (και επιπρόσθετα ένα αδιαμφισβήτητο κλινικό συμβάν στο παρελθόν που συνοδεύεται με απεικονιστική βλάβη σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ) | Κανένα                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>≥ 2 κλινικά σύνδρομα</b> | 1                                                                                                                                        | Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο που αφορά διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία)                                                                                                                                           |
| <b>1 κλινικό σύνδρομο</b>   | <b>≥ 2</b>                                                                                                                               | Διασπορά στο χρόνο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ENY)                                                                                                                                          |
| <b>1 κλινικό σύνδρομο</b>   | 1                                                                                                                                        | Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο που αφορά διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία)<br><b>ΚΑΙ</b><br>Διασπορά στο χρόνο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ENY) |

Επιπρόσθετα και παράλληλα με τα παραπάνω κριτήρια, η ταξινόμηση των κλινικών μορφών της νόσου έχει τροποποιηθεί και λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τον κλινικό φαινότυπο (υποτροπές vs αναπηρία), αλλά επιπλέον την κλινική και υποκλινική ενεργότητα. Η υποκλινική δραστηριότητα ως απεικονιστικό εύρημα θεωρείται κριτήριο ενεργούς νόσου που επηρεάζει την εξέλιξή της (Lublin, 2013). Υπό αυτό το πρίσμα οι κλινικές μορφές της νόσου χαρακτηρίζονται υποτροπιάζουσες ή προοδευτικές, και αυτές με τη σειρά τους διαχωρίζονται σε ενεργείς ή μη (Εικόνα 2).

**Εικόνα 2** .Ταξινόμηση κλινικών μορφών Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Lublin, 2013)



## ΧΡΗΣΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΣ

- **Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (RIS)**

Το Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν ανήκει στο φάσμα των κλινικών μορφών της ΠΣ, όμως η ΕΛΛΑΝΑ θεώρησε πως πρέπει να αναφερθεί και να συμπεριληφθεί στις συγκεκριμένες οδηγίες. Για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης του συγκεκριμένου συνδρόμου (Okuda D.T, 2009), η σύσταση είναι η συστηματική παρακολούθηση και προς το παρόν, η μη χορήγηση DMTs, καθώς κανένας διεθνής επιστημονικός φορέας δεν έχει συμπεριλάβει στις ενδείξεις των συγκεκριμένων θεραπευτικών κατηγοριών, το RIS, παρ' όλο που έχουν δημοσιευτεί δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστερά (Okuda D.T., 2023) και της τεριφλουνομίδης (Lebrun-Fréney C, 2023). Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες εξέλιξης στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς όπως ηλικία, αρσενικό φύλο, παρουσία βλαβών στην αυχενική ή θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Okuda D.T, 2014). Ο απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί σύντομα στην αρχή – μετά από 3 ή 6 μήνες- και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες (Rovira A, 2015).

- **Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (CIS)**

Στόχος της θεραπείας στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (CIS) είναι η καθυστέρηση εκδήλωσης επιβεβαιωμένης ΠΣ. Οι θεράποντες νευρολόγοι θα πρέπει να συζητούν και να ενημερώνουν τους ασθενείς για τα οφέλη και τους κινδύνους της χρήσης DMT στο CIS και να συστήνουν θεραπεία αν το κλινικό συμβάν θέτει ισχυρά την υποψία μελλοντικής εκδήλωσης ΠΣ.

Στους ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία για το CIS, η ιντερφερόνες (Comi G 2001, Jacobs L 2000, Karpos L 2006) και η οξική γλατιραμέρη (Comi G, 2009) αποτελούν τους παράγοντες εκλογής. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας της τεριφλουνομίδης στο CIS και η χρήση της μπορεί να υποστηριχθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (Miller AE, 2014). Ωστόσο στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες EAN/ECTRIMS 2018, μόνο οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη συστήνονται για χρήση σε ασθενείς με CIS που παρουσιάζουν T2 εστίες με χαρακτηριστικά πολλαπλής σκλήρυνσης στη μαγνητική τομογραφία, που όμως δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης (Montalban X et al, 2018). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και το βέλτιστο διάστημα επανελέγχου με απεικόνιση είναι αρχικά στους 3- 6 μήνες. Αν δεν προκύπτουν αλλαγές στη MRI, ο επόμενος έλεγχος μπορεί να προγραμματιστεί μετά από 6-12 μήνες (Rovira A, 2015).

Για τη συνταγογράφηση οξικής γλατιραμέρης ή ιντερφερονών αλλά και συμπτωματικών θεραπειών ή διαγνωστικών εξετάσεων σε άτομα με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συστήνεται η χρήση του κωδικού ICD-10 G35.9 (Πολλαπλή σκλήρυνση μη καθορισμένη), ή του κωδικού ICD-10 G35.0 (Πρώτη εκδήλωση της



πολλαπλής σκλήρυνσης) λαμβάνοντας υπόψη ωστόσο ότι τα άτομα με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν πληρούν ακόμα τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ.

- **Υποτροπιάζουσες Μορφές (RMS)**

- 1. Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ή χωρίς υπολειμματική νευρολογική σημειολογία μετά από υποτροπές.**

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος στη θεραπευτική της Υποτροπιάζουσας -Διαλείπουσας ΠΣ (RRMS). Υπάρχει πια πληθώρα εναλλακτικών που διαφοροποιούνται στο μηχανισμό δράσης τους, στη μέθοδο χορήγησής του και στο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Ο διαχωρισμός τους σε αγωγές πρώτης ή δεύτερης γραμμής δεν είναι δόκιμος καθώς δεν αντικατοπτρίζει την προσωποποιημένη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου και θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι διαθέσιμες θεραπείες στην RRMS είτε πρόκειται για ανοσορρυθμιστικούς είτε για ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να επιλέγονται με βάση τις ακόλουθες αρχές, λαμβάνοντας υπόψη όμως και τις εγκεκριμένες ενδείξεις από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων:

1. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τις συννοσηρότητες
2. Την ενεργότητα / σοβαρότητα της νόσου
3. Το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων
4. Την ευκολία πρόσβασης στο φάρμακο

### **Εκτίμηση ασθενούς και συστάσεις για έναρξη θεραπείας**

Κατά την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με RRMS πρέπει να εκτιμώνται και να αξιολογούνται προγνωστικοί παράγοντες που υποδεικνύουν αυξημένη δραστηριότητα νόσου ή αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Ο αυξημένος ρυθμός υποτροπών ( $\geq 2$  υποτροπές σε ένα έτος) ειδικά όταν συνοδεύονται από αυξημένο φορτίο νόσου στη μαγνητική απεικόνιση, μπορεί να υποδείξει ένα πληθυσμό με δυσμενή πρόγνωση σε σχέση με την εξέλιξη των υποτροπών και τη συσσώρευση αναπηρίας στην πορεία της νόσου (Giovannoni 2017, Scalfari 2010, Scalfari 2016). Πέρα από το ρυθμό υποτροπών κατά τη διάγνωση, οι ακόλουθοι παράγοντες θεωρείται πως σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση (Freedman 2013):

1. Βαρύτητα επεισοδίων
  - A.  $>1$  μέτρια ή σοβαρή υποτροπή (ειδικά σε προσβολή κινητικών νευρώνων/παρεγκεφαλίδας/στελέχους)
  - B. Νοσηλεία/ χορήγηση κορτικοειδών
  - Γ. Σημαντική επιβάρυνση των καθημερινών δραστηριοτήτων
  - Δ. Συμμετοχή  $> 1$  λειτουργικού συστήματος
2. Μερική αποκατάσταση μετά την υποτροπή
3. Ευρήματα στην απεικόνιση με MRI

A. >2 GD+ ή νέες T2 εστίες ή >2 υπόπυκνες T1 εστίες

B. >2 μυελικές εστίες

Γ. Εγκεφαλική ατροφία (όποτε είναι δυνατή η μέτρηση)

4. Ηλικία >40 έτη

5. Αρσενικό φύλο

Στους ασθενείς με **επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες ή με νόσο υψηλής ενεργότητας**, συνιστάται η έναρξη αγωγής με Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab, έναντι των παραγόντων με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. (Belachew 2011, Giovannoni 2016, Cree 2018, Hauser 2016, Kalincik 2017).

Οι ασθενείς **χωρίς τους παραπάνω προγνωστικούς παράγοντες και/ ή χωρίς υψηλή ενεργότητα νόσου**, συνιστάται να λαμβάνουν θεραπεία με Interferons, Glatiramer Acetate, Teriflunomide, Ozanimod ή Dimethyl Fumarate (Ziemssen 2016). Κατά την επιλογή μεταξύ παραγόντων με παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας/κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά και οι προτιμήσεις του ασθενούς, αλλά ταυτόχρονα και η μέθοδος χορήγησης και το πλάνο παρακολούθησης κάθε παράγοντα, με σκοπό την επίτευξη της μέγιστης δυνατής συμμετοχής/ συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Η κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να εκτιμά την αποτελεσματικότητα, αλλά επίσης την ασφάλεια και την ανοχή του ασθενούς στο συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Συνεπώς θα πρέπει να συλλέγονται κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα, να εκτιμάται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή, να καταγράφονται ανεπιθύμητες ενέργειες και να συζητούνται θέματα δυσανεξίας/ανοχής που μπορεί να σχετίζονται με το φάρμακο ή τη μέθοδο χορήγησης του.

Ένας ασθενής σε σταθερή κατάσταση συστήνεται να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες. Τα μεσοδιαστήματα επανάληψης της MRI καθορίζονται από την κλινική πορεία της νόσου:

A. Οι ασθενείς με χαμηλή/μέτρια δραστηριότητα νόσου μπορούν να επαναλαμβάνουν την MRI κάθε έτος (Wattjes 2015, Traboulsee 2016).

B. Οι ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα νόσου ή με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης της αναπηρίας θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την MRI κάθε 6μηνο τουλάχιστο τα πρώτα χρόνια μετά από την έναρξη ή αλλαγή θεραπείας (Traboulsee 2016)

Γ. Οι ασθενείς με υποκλινική δραστηριότητα νόσου (απεικονιστικά ευρήματα ενεργότητας χωρίς κλινική επιδείνωση) θα πρέπει να επαναλαμβάνουν τον απεικονιστικό έλεγχο με MRI ανά 3-6 μήνες.

Δ. Θα πρέπει να διενεργείται MRI 3-6 μήνες, κατόπιν έναρξης νοσοτροποποιητικής αγωγής ( rebaseline) , ώστε να αποφευχθεί η απόδοση εμφάνισης νέων ευρημάτων, σε αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ δεν έχει αρχίσει η θεραπευτική τους δράση (Wattjes et al, 2021).

**Εκτίμηση ασθενούς υπό θεραπεία και συστάσεις τροποποίησης θεραπευτικού σχήματος**

Οι ασθενείς με σταθερή νόσο υπό θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά κάθε εξάμηνο και ο απεικονιστικός έλεγχος να επαναλαμβάνεται στα μεσοδιαστήματα που περιγράφονται στην προηγούμενη παράγραφο. Ο ορισμός της αποτυχίας της θεραπείας αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κεφάλαιο της παρακολούθησης του ασθενούς, που απασχολεί τη διεθνή κοινότητα και δεν υπάρχει ενιαία προσέγγιση από τη θεραπευτική κοινότητα.

Η Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας θεωρεί πως η υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DMT μπορεί να οριστεί ως:

-Κλινικά σημαντική επιδείνωση του EDSS ( 1 βαθμός αν το baseline EDSS ήταν <5.5 ή 0.5 βαθμός αν το baseline EDSS ήταν >5.5)

ή

-Σταθερός ή αυξημένος ρυθμός υποτροπών ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία **και/ή**  $\geq 3$  νέες ή διογκωμένες εστίες στην T2 ακολουθία ή  $\geq 1$  Gd+ εστία στην MRI (Rudick 2004, Prosperini 2014, Rio 2017).

Υπάρχει πληθώρα στοιχείων που να υποστηρίζουν την αξία της MRI στην πρόγνωση της υποβέλτιστης ανταπόκρισης σε σχήματα ιντερφερόνης και, με νεότερη βιβλιογραφία, και σε άλλους παράγοντες (Prosperini 2009, Prosperini 2014, Boster 2015, Repovic 2015, Sormani 2013, Sormani 2016). Σε γενικές γραμμές όμως θα πρέπει να σημειωθεί πως η υποκλινική δραστηριότητα, όπως αναδεικνύεται στη μαγνητική τομογραφία δεν αποτελεί από μόνη της κριτήριο αποτυχίας θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση απομονωμένης ακτινολογικής δραστηριότητας, ο θεράπων νευρολόγος θα πρέπει να αξιολογήσει τα χαρακτηριστικά της νόσου και του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη την ποσότητα και την τοπογραφία των βλαβών να φτάσει στη βέλτιστη θεραπευτική απόφαση (Galassi 2016).

### **Το επίπεδο του EDSS ως κριτήριο θεραπευτικής απόφασης**

Απώτερος στόχος της θεραπείας στην RRMS αποτελεί η πρόληψη ή η καθυστέρηση της αναπηρίας. Λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και το λόγο οφέλους/ρίσκου κάθε παράγοντα, η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να αποσκοπεί στη διατήρηση του επιπέδου αναπηρίας σε όσο το δυνατό χαμηλότερο επίπεδο κατά EDSS. Ένα σημαντικό σημείο στην κλίμακα EDSS που μπορεί να καθορίσει την πορεία της νόσου είναι το EDSS=3.0 , για το οποίο υπάρχει επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση:

A. Στην πορεία της νόσου ο ρυθμός προόδου της αναπηρίας μέχρι το επίπεδο EDSS 3.0 είναι αυτός που διαφοροποιεί την πρόγνωση και αυτός ο οποίος επηρεάζεται κυρίως από τη θεραπευτική παρέμβαση (Leray 2010, Wiendl 2015).

B. Η επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς και άλλα σημαντικά συμπτώματα της νόσου, όπως η κόπωση, εμφανίζονται ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα EDSS (Kobelt 2017). Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών συνοδεύεται από μια παράλληλη επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των φροντιστών τους, μεγεθύνοντας το κοινωνικό φορτίο της νόσου (Patti 2007).

Γ. Στοιχεία από την Ελλάδα έχουν αποδείξει ότι η υπέρβαση του EDSS 3.0 επιβαρύνει δυσανάλογα τα κόστη της νόσου για τον ασθενή και το σύστημα υγείας

με κυριότερη παράμετρο την αύξηση του μη φαρμακευτικού κόστους- νοσηλείας, επισκέψεις σε ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας, προμήθεια ιατρικών βοηθημάτων κλπ, μεγάλο μέρος των οποίων καλύπτεται από ίδιες πληρωμές των ασθενών (Yfantopoulos 2015).

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, κάθε σταθερή και επιβεβαιωμένη αύξηση του επιπέδου αναπηρίας ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα EDSS **δεν είναι αποδεκτή** και η πρόοδος του EDSS  $\geq 3.0$  **πρέπει να προλαμβάνεται**. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παραμονή του ασθενούς σε θεραπευτικά σχήματα χαμηλής/μέτριας αποτελεσματικότητας μπορεί να επιφέρει μη αντιστρεπτές επιπτώσεις στη μακροχρόνια πρόγνωση της νόσου (Vasconcelos 2016).

### **Συστάσεις για την τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής στην RRMS**

Α. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα υπό αγωγή με θεραπεία βάσης (interferons, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide, ozanimod) **και EDDS <3.0**, η επόμενη θεραπευτική επιλογή μπορεί να περιλαμβάνει την εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με παράγοντες υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab) ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού για τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της νόσου. Υπάρχει πληθώρα επιστημονικών δεδομένων που υποστηρίζουν την έγκαιρη αλλαγή θεραπείας σε πιο αποτελεσματικούς παράγοντες ακόμη και σε χαμηλό επίπεδο αναπηρίας (Coles 2011, Arius 2014, Butzkueven 2014, Merkel 2016, Karpos 2017). Στις ειδικές περιπτώσεις που η αποτυχία της θεραπείας οφείλεται σε λόγους τοξικότητας/συμμόρφωσης, συνιστάται η αλλαγή σε άλλη θεραπεία βάσης με διαφορετικό προφίλ ασφάλειας ή/και οδό χορήγησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση του ασθενούς (κάθε 3-6 μήνες).

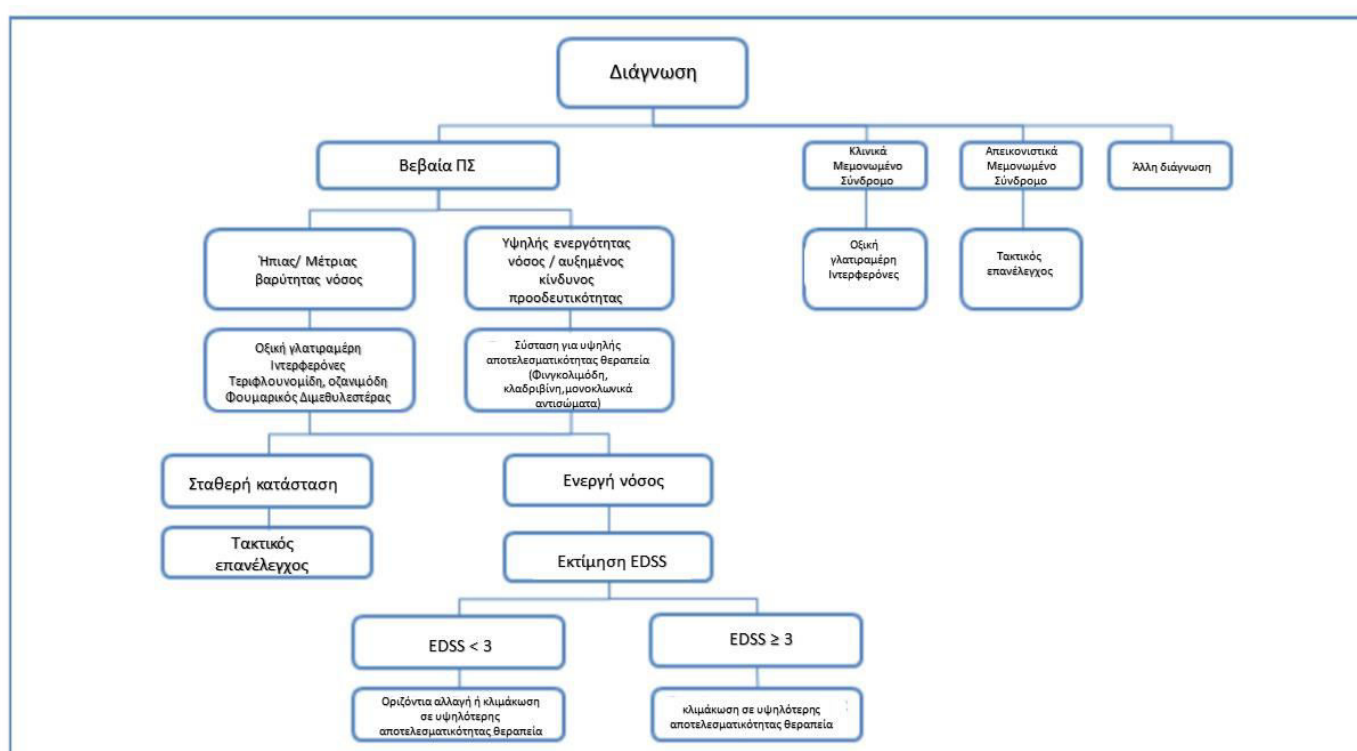
Β. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα υπό αγωγή με θεραπεία βάσης (interferons, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide, ozanimod) **και EDDS  $\geq 3$** , η σύσταση της ΕΛΛΑΝΑ είναι η εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με παράγοντες υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab).

Γ. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση σε παράγοντα υψηλής αποτελεσματικότητας, η αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει άλλο παράγοντα υψηλής αποτελεσματικότητας.

Δ. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το χειρισμό ασθενών υπό αγωγή που εμφανίζουν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα πλήρη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση. Χρειάζεται λοιπόν μακροχρόνια εμπειρία και συλλογή στοιχείων καθημερινής κλινικής πρακτικής για να απαντηθεί το ερώτημα της απεντατικοποίησης του θεραπευτικού σχήματος σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Για τη συνταγογράφηση νοσοτροποποιητικών φαρμακευτικών παραγόντων αλλά και συμπτωματικών θεραπειών ή διαγνωστικών εξετάσεων για άτομα που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία προτείνεται η χρήση του κωδικού ICD -10 G35 (Πολλαπλή σκλήρυνση) ή του κωδικού ICD-10 G35.1 (Πολλαπλή σκλήρυνση με κυρίως υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πορεία).

Ο αλγόριθμος χρήσης των DMTs στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση ( RRMS) αποτυπώνεται στο παρακάτω διάγραμμα:



## 2. Υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RMS) με ταυτόχρονη παρουσία προοδευτικής εξέλιξης της αναπηρίας

Άτομα με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να εμφανίζουν ταυτόχρονα και προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας κατά τα μεσοδιαστήματα των υποτροπών (Karpos et al, 2020). Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσονται: α) ασθενείς με διάγνωση «ΠΣ με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πορεία» κατά την οποία όμως παρατηρείται ενίοτε και αύξηση της αναπηρίας στα μεσοδιαστήματα μεταξύ υποτροπών και που δεν οφείλεται σε προηγούμενη υποτροπή, β) ασθενείς με διάγνωση «δευτεροπαθώς προϊούσας πορείας (SPMS) και ταυτόχρονα παρουσία ενεργούς νόσου (υποτροπές ή T1 εμπλουτιζόμενες εστίες / νέες ή μεγεθυνόμενες T2 εστίες)».

Για την υποκατηγορία α συστήνεται η χρήση των αντι CD-20 μονοκλωνικών αντισωμάτων (ocrelizumab και ofatumumab) καθώς έχειδειχθεί ότι στον υποκείμενο μηχανισμό προοδευτικότητας της νόσου με ταυτόχρονη ενεργότητα είναι σημαντικός ο ρόλος των B- λεμφοκυττάρων και η εξάλειψη των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων αυτής της κατηγορίας μπορεί να έχει επίδραση στην προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας. Επιπρόσθετα, η μιτοξαντρόνη μπορεί να έχει ρόλο στη θεραπευτική αυτής της μορφής νόσου, ειδικά όταν παρατηρείται ενεργή νόσος (υποτροπές ή απεικονιστικά ευρήματα ενεργούς νόσου (T1 εμπλουτιζόμενες εστίες / νέες ή μεγεθυνόμενες T2 εστίες), μόνο όμως μετά την ενδελεχή εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους και ρίσκου για κάθε ασθενή (Hartung, 2002).

Για τη συνταγογράφηση νοσοτροποποιητικών φαρμακευτικών παραγόντων αλλά και συμπτωματικών θεραπειών ή διαγνωστικών εξετάσεων για άτομα με ΠΣ που ανήκουν σε αυτήν την υποκατηγορία, προτείνεται η χρήση του κωδικού ICD-10 G35.1 (Πολλαπλή σκλήρυνση με κυρίως υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πορεία )

Για την υποκατηγορία β (δευτεροπαθώς προϊούσα πορεία και ταυτόχρονα παρουσία ενεργούς νόσου), υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης του siponimod καθώς έχει λάβει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για ενήλικους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (SPMS) με ενεργότητα που πιστοποιείται από υποτροπές ή απεικονιστικά ευρήματα ενεργούς νόσου (T1 εμπλουτιζόμενες εστίες / νέες ή μεγεθυνόμενες T2 εστίες). Η έγκριση βασίστηκε στην μελέτη EXPAND, στην οποία συμπεριλήφθηκε μεγάλο δείγμα ασθενών με αναπηρία και διάρκεια νόσου αντιπροσωπευτική αυτής που αναμένεται στους ασθενείς με αυτή τη μορφή νόσου (Karpos, 2018). Για τη συνταγογράφηση του ωστόσο θα πρέπει να τεκμηριώνεται η διάγνωση της “δευτεροπαθώς προϊούσας μορφής (SPMS) με ενεργότητα» και να έχει προηγηθεί έγκριση μέσω του συστήματος ηλεκτρονικής προέγκρισης (ΣΗΠ) φαρμάκων. Για την έναρξη θεραπείας με siponimod θα πρέπει να ισχύουν όλα τα παρακάτω :

- Ηλικία μικρότερη ή ίση με 60 έτη,
- EDSS 3.0 - 6.5,
- Παρουσία ενεργότητας νόσου (κλινικής/απεικονιστικής) τους τελευταίους 12 μήνες
- Διενέργεια γονοτύπισης CYP2C9”

Για τη συνταγογράφηση του νοσοτροποποιητικού φαρμακευτικού παράγοντα siponimod αλλά και συμπτωματικών θεραπειών ή διαγνωστικών εξετάσεων για άτομα με ΠΣ που ανήκουν σε αυτήν την υποκατηγορία, δηλαδή άτομα με δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ (SPMS) με ταυτόχρονη παρουσία ενεργούς νόσου, προτείνεται η χρήση του κωδικού ICD-10 G35.3 (Πολλαπλή σκλήρυνση με δευτεροπαθή χρόνια προϊούσα πορεία).

- **Πολλαπλή σκλήρυνση με προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας χωρίς ενεργότητα νόσου (non-active progressive MS)**

Σε αυτή τη κατηγορία, κατατάσσονται ασθενείς α) με δευτεροπαθώς ή β) πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου, οι οποίοι ωστόσο δεν παρουσιάζουν στοιχεία ενεργούς νόσου (απουσία υποτροπών ή απεικονιστικών ευρημάτων ενεργούς νόσου (T1 εμπλουτιζόμενων εστιών / νέων ή μεγεθυνόμενων T2 εστιών) . Επι του παρόντος, δεν υπάρχει εγκεκριμένη νοσοτροποποιητική αγωγή σε αυτές τις μορφές της νόσου. Συστήνεται η τακτική κλινική παρακολούθηση, μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως φυσική-ιατρική αποκατάσταση και συμπτωματική φαρμακευτική αντιμετώπιση.

α) Η μετάβαση της νόσου σε δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (SPMS) δεν μπορεί να προβλεφθεί και εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή. Τα επιδημιολογικά στοιχεία αποδεικνύουν ωστόσο πως η χρήση των DMTs στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ έχει επιφέρει χρονική καθυστέρηση στη μετάπτωση της νόσου σε δευτεροπαθώς προϊούσα (Bruce 2016). Η επιδείνωση της αναπηρίας ανεξάρτητα από τις υποτροπές και η επίδραση των υφιστάμενων θεραπειών σε αυτή, αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο αυτής της μορφής της νόσου (Karpos 2017a, Karpos 2017b). Σε μια ανάλυση της βάσης δεδομένων MSBase σε περισσότερους από 17000 ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση αναλύθηκαν 576 ορισμοί της ΔΠΠΣ. Ο ακόλουθος ορισμός αναδείχθηκε ως ο πιο ακριβής στην εντόπιση του συγκεκριμένου υποτύπου της νόσου : "Εξέλιξη αναπηρίας  $\geq 1$  κατά την EDSS κλίμακα αν το EDSS του ασθενούς είναι  $< 6.0$ , ή  $\geq 0.5$  αν το EDSS του ασθενούς είναι  $\geq 6.0$ , απουσία υποτροπής και EDSS score  $\geq 4$  και Score ελέγχου πυραμιδικού συστήματος  $\geq 2$  στην EDSS και επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας για περισσότερους από 3 μήνες". Ο παραπάνω συνδυασμός κριτηρίων επέδειξε ακρίβεια 87% στην διάγνωση της ΔΠΠΣ και επιτάχυνση της επιβεβαίωσης της διάγνωσης κατά 3 χρόνια τουλάχιστο (Lorscheider J 2016). Για τη συνταγογράφηση είτε συμπτωματικών (αλλά όχι νοσοτροποποιητικών) θεραπειών, είτε διαγνωστικών εξετάσεων για αυτήν την κατηγορία ατόμων με ΠΣ, συστήνεται η χρήση του κωδικού ICD-10 G35.3 (Πολλαπλή σκλήρυνση με δευτεροπαθή χρόνια προϊούσα πορεία ).

β) Η Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (PPMS) αποτελεί την πιο καταστροφική μορφή της νόσου, με τη μεγαλύτερη ακάλυπτη θεραπευτική ανάγκη. Τα διαγνωστικά κριτήρια Mc Donald για αυτή την ομάδα ασθενών είναι:

1. Επιδείνωση της αναπηρίας το τελευταίο έτος χωρίς την παρουσία υποτροπών **και 2 από τα ακόλουθα**
2. Μία ή περισσότερες υπέρπυκνες T2 εστίες, χαρακτηριστικές της ΠΣ σε συγκεκριμένες περιοχές του ΚΝΣ (περικοιλιακές, φλοιώδεις ή υποφλοιώδεις, υποσκηνιδιακές)
3. Δύο ή περισσότερες T2 υπέρπυκνες εστίες στο νωτιαίο μυελό
4. Παρουσία ειδικών ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY

Για τη συνταγογράφηση είτε συμπτωματικών (αλλά όχι νοσοτροποποιητικών) θεραπειών, είτε διαγνωστικών εξετάσεων για αυτήν την κατηγορία ατόμων με ΠΣ, συστήνεται η χρήση του κωδικού ICD-10 G35.2 (Πολλαπλή σκλήρυνση με πρωτοπαθή χρόνια προϊούσα πορεία).



- **Πολλαπλή Σκλήρυνση Με Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πορεία και παρουσία ενεργούς νόσου (active primary progressive MS)**

Η μόνη νοσοτροποποιητική θεραπεία που έχει λάβει μέχρι στιγμής ένδειξη για την Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι το Ocrelizumab, το οποίο ενδείκνυται **μόνο για ασθενείς με πρώιμη νόσο (σχετικά με αναπηρία και διάρκεια νόσου) και με στοιχεία ενεργότητας στον απεικονιστικό έλεγχο.**

Για την έναρξη αγωγής με ocrelizumab σε αυτή την κατηγορία ασθενών θα πρέπει να ισχύουν τα εξής :

- EDSS  $\geq 3.0$  και  $\leq 6.5$ ,
- ηλικία  $\leq 55$ ,
- Παρουσία ενεργούς νόσου (κλινικής/απεικονιστικής) τους τελευταίους 12 μήνες .

Για τη συνταγογράφηση του νοσοτροποποιητικού φαρμακευτικού παράγοντα ocrelizumab αλλά και συμπτωματικών θεραπειών ή διαγνωστικών εξετάσεων για άτομα με ΠΣ που ανήκουν σε αυτήν την υποκατηγορία, δηλ άτομα με πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ (PPMS) με ταυτόχρονη παρουσία ενεργούς νόσου, προτείνεται η χρήση του κωδικού ICD-10 G35.2 (Πολλαπλή σκλήρυνση με πρωτοπαθή χρόνια προϊούσα πορεία).

- **Παιδιατρική Πολλαπλή Σκλήρυνση**

Η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να εκδηλωθεί και σε ανηλίκους. Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων, πρόκειται για υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Σε περίπτωση απομυελινωτικής νόσου σε αυτό τον πληθυσμό, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για άλλες καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν την πολλαπλή σκλήρυνση (Alroughani R, et al, 2018, Thomson et al, 2018). Λαμβάνοντας υπόψιν τον υψηλό ρυθμό υποτροπών και την έντονη ενεργότητα της νόσου σε αυτή την ηλικία, συστήνεται η χορήγηση νοσοτροποποιητικής αγωγής, με προσοχή και αυξημένη εγρήγορση για την εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι μόνες αγωγές που έχουν λάβει ένδειξη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χορήγηση σε ανήλικους, έως τώρα, είναι τα Fingolimod ( $>10$  ετών), Teriflunomide ( $>10$  ετών), Dimethyl Fumarate ( $>13$  ετών). Παρά ταύτα, υπάρχει μακρόχρονη εμπειρία με σκευάσματα Glatiramer Acetate και Interferon B, σύμφωνα με την οποία, οι παραπάνω θεραπευτικοί παράγοντες είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί σε αυτόν τον πληθυσμό (Pohl D, et al, 2007, Alroughani R, et al, 2018, Tenenbaum SN, 2010, Banwell B, et al. 2006). Επιπλέον, για υψηλής ενεργότητας νόσο, παρά τη χρήση νοσοτροποποιητικής αγωγής, έχει χρησιμοποιηθεί και το natalizumab (Alroughani R et al, 2017, Yeh EA, et al, 2010, Ghezzi A et al, 2015, Palavra F et al, 2021). Ωστόσο, για τη χορήγηση νοσοτροποποιητικών παραγόντων που δεν έχουν λάβει ένδειξη για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών απαιτείται αίτηση στο σύστημα ηλεκτρονικής προέγκρισης (ΣΗΠ).



Για τη συνταγογράφηση μέσω ΣΗΠ φαρμακευτικών παραγόντων για άτομα που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία προτείνεται η χρήση του κωδικού ICD -10 G35 (Πολλαπλή σκλήρυνση) ή του κωδικού ICD-10 G35.1 ( Πολλαπλή σκλήρυνση με κυρίως υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πορεία )

## 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

### Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (G35.9ή G35.0 )

|                       | ATC5_CODE | Δραστική              |
|-----------------------|-----------|-----------------------|
| Ανοσοδιαμεσολαβούμενα | L03AX13   | GLATIRAMER ACETATE    |
|                       | L03AB07   | INTERFERON BETA 1A    |
|                       | L03AB13   | PEGINTERFERON BETA 1A |

### Πολλαπλή σκλήρυνση (G35)

1. Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ή χωρίς υπολειμματική νευρολογική σημειολογία μετά από υποτροπές. (G35 ή G35.1)

Κατά την ένταξη του ασθενή

Βήμα 1<sup>ο</sup> : EDSS <3.0, <2 υποτροπές το τελευταίο έτος

|                       |           | Αγωγή Πρώτου Βήματος |
|-----------------------|-----------|----------------------|
|                       | ATC5_CODE | Δραστική             |
| Ανοσοδιαμεσολαβούμενα | N07XX09   | DIMETHYL FUMARATE    |
|                       | L03AX13   | GLATIRAMER ACETATE   |
|                       | L03AB07   | INTERFERON BETA 1A   |

|  |         |                       |
|--|---------|-----------------------|
|  | L04AA38 | OZANIMOD              |
|  | L03AB13 | PEGINTERFERON BETA 1A |
|  | L04AA31 | TERIFLUNOMIDE         |

**Βήμα 2<sup>ο</sup> : EDSS <3.0, τουλάχιστον 2 υποτροπές το τελευταίο έτος, ή/και μέτρια/σοβαρή υποτροπή, ή/και μερική υποκατάσταση από υποτροπή, ή/και ενεργή νόσος απεικονιστικά.**

|                              |           | Αγωγή Δεύτερου Βήματος |
|------------------------------|-----------|------------------------|
|                              | ATC5_CODE | Δραστική               |
| <b>Ανοσοδιαμεσολαβούμενα</b> | L04AA34   | ALEMTUZUMAB            |
|                              | L04AA40   | CLADRIBINE             |
|                              | N07XX09   | DIMETHYL FUMARATE      |
|                              | L04AA27   | FINGOLIMOD             |
|                              | L03AX13   | GLATIRAMER ACETATE     |
|                              | L03AB07   | INTERFERON BETA 1A     |
|                              | L04AA23   | NATALIZUMAB            |
|                              | L04AA36   | OCRELIZUMAB            |
|                              | L04AA52   | OFATUMUMAB             |
|                              | L04AA38   | OZANIMOD               |
|                              | L03AB13   | PEGINTERFERON BETA 1A  |
|                              | L04AA31   | TERIFLUNOMIDE          |

**Βήμα 3<sup>ο</sup> : EDSS ≥ 3.0 και ≤ 7.5**

|                              |           | Αγωγή Τρίτου Βήματος |        |
|------------------------------|-----------|----------------------|--------|
|                              | ATC5_CODE | Δραστική             | Σχόλια |
| <b>Ανοσοδιαμεσολαβούμενα</b> | L04AA34   | ALEMTUZUMAB          |        |
|                              | L04AA40   | CLADRIBINE           |        |

|                                             |         |             |                                |
|---------------------------------------------|---------|-------------|--------------------------------|
|                                             | L04AA27 | FINGOLIMOD  |                                |
|                                             | L04AA23 | NATALIZUMAB |                                |
|                                             | L04AA36 | OCRELIZUMAB |                                |
|                                             | L04AA52 | OFATUMUMAB  |                                |
| <b>Διαταραχές βάδισης και κινητικότητας</b> | N07XX07 | FAMPRIDINE  | EDSS $\geq$ 4.0 και $\leq$ 7.0 |

- Αιτία για κατ' εξαίρεση επιλογής φαρμάκου πρώτου βήματος
  - (1) - εγκυμοσύνη
  - (2) – συν-νοσηρότητα
  - (3) - ανεπιθύμητες ενέργειες
  - (4) - δυσανεξία
  - (5) - επιλογή του ιδίου του ασθενούς για δικούς του λόγους

**Βήμα 4<sup>ο</sup> : Σε αποτυχία όλων των θεραπειών υψηλής αποτελεσματικότητας**

|                                                                           |           | Αγωγή Τέταρτου Βήματος |                                |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|--------------------------------|
|                                                                           | ATC5_CODE | Δραστική               | Σχόλια                         |
| <b>Αποτυχία /αντένδειξη όλων των θεραπειών υψηλής αποτελεσματικότητας</b> | L01DB07   | MITOXANDRONE           |                                |
| <b>Διαταραχές βάδισης και κινητικότητας</b>                               | N07XX07   | FAMPRIDINE             | EDSS $\geq$ 4.0 και $\leq$ 7.0 |

## 2. Υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RMS) με ταυτόχρονη παρουσία προοδευτικής εξέλιξης της αναπηρίας (G35.1 ή G35.3)

**Κατά την ένταξη του ασθενή**

**Βήμα 1<sup>ο</sup> : Παρουσία ενεργούς νόσου το τελευταίο έτος και προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας.**

|  |           | Αγωγή       |                      |
|--|-----------|-------------|----------------------|
|  | ATC5_CODE | Δραστική    | Σχόλια               |
|  | L04AA36   | OCRELIZUMAB | Μόνο με κωδικό G35.1 |

|                                      |         |            |                      |
|--------------------------------------|---------|------------|----------------------|
| Ανοσοδιαμεσολαβούμενα                | L04AA52 | OFATUMUMAB |                      |
|                                      | L04AA42 | SIPONIMOD* | Μόνο με κωδικό G35.3 |
| Διαταραχές βάδισης και κινητικότητας | N07XX07 | FAMPRIDINE | EDSS ≥ 4.0 και ≤ 7.0 |

\* Θα πρέπει να τεκμηριώνεται η διάγνωση της δευτεροπαθώς προϊούσας μορφής (SPMS) και να έχει προηγηθεί έγκριση μέσω του συστήματος ηλεκτρονικής προέγκρισης φαρμάκων. Για την έναρξη θεραπείας θα πρέπει να ισχύουν όλα τα παρακάτω :

-Ηλικία μικρότερη ή ίση με 60 έτη,

-EDSS 3.0 - 6.5,

-Παρουσία ενεργότητας νόσου (κλινικής/απεικονιστικής) τους τελευταίους 12 μήνες

-Διενέργεια γονοτύπησης CYP2C9"

### 3. Πολλαπλή σκλήρυνση με προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας χωρίς ενεργότητα νόσου (non-active progressive MS) (G35.2 ή G35.3)

Κατά την ένταξη του ασθενή

Βήμα 1<sup>ο</sup> : Απουσία ενεργούς νόσου.

|                                      |         |            |                      |
|--------------------------------------|---------|------------|----------------------|
| Διαταραχές βάδισης και κινητικότητας | N07XX07 | FAMPRIDINE | EDSS ≥ 4.0 και ≤ 7.0 |
|--------------------------------------|---------|------------|----------------------|

### 4. Πολλαπλή Σκλήρυνση Με Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πορεία και παρουσία ενεργούς νόσου (active primary progressive MS) , G35.2

Κατά την ένταξη του ασθενή

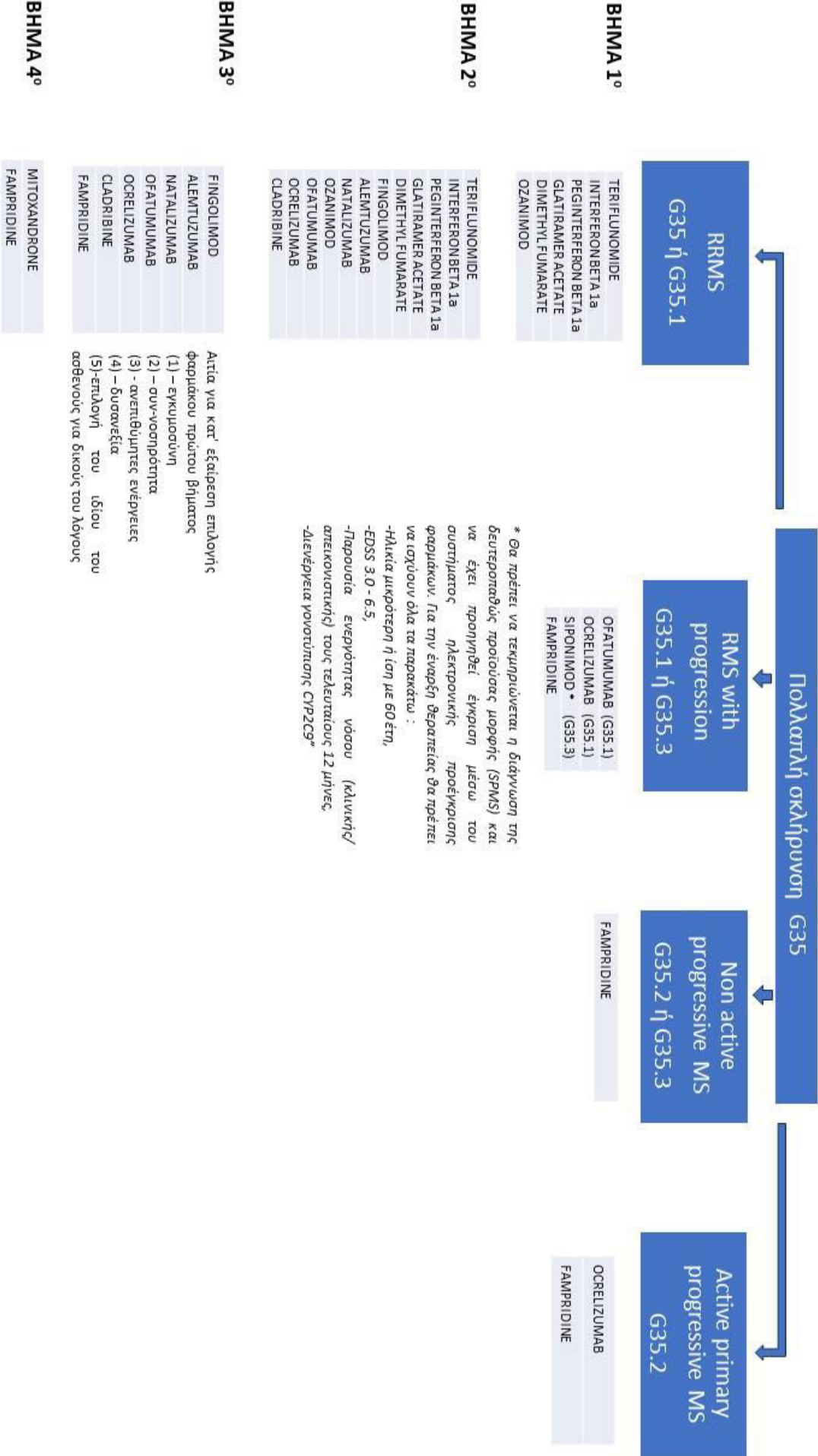
Βήμα 1<sup>ο</sup>: EDSS ≥ 3.0 και ≤ 6.5, ηλικία ≤ 55, Παρουσία ενεργούς νόσου (κλινικής/απεικονιστικής) τους τελευταίους 12 μήνες

|                                          |           | Αγωγή Πρώτου Βήματος |                      |
|------------------------------------------|-----------|----------------------|----------------------|
|                                          | ATC5_CODE | Δραστική             | Σχόλια               |
| Εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες | L04AA     | OCRELIZUMAB          |                      |
| Διαταραχές βάδισης και κινητικότητας     | N07XX07   | FAMPRIDINE           | EDSS ≥ 4.0 και ≤ 7.0 |

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alroughani R, et al. The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *Pedi*



- atr Neurol.* 2017; 70:56-60.
2. Alroughani R, et al. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 2018;18(1):27.
3. Arius M. 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 May;20(5):446–451.
4. Banwell B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66(4):472-476.
5. Belachew S, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Feb;18(2):240-5.
6. Boster A, et al. Disease activity in the first year predicts longer-term clinical outcomes in the pooled population of the phase III FREEDOMS and FREEDOMS II studies. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.239.
7. Butzkueven H. et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1190–1197.
8. Coles AJ. et al. Alemtuzumab versus interferon  $\beta$ -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):338-48.
9. Comi G, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
10. Comi G, et al. 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.
11. Cree, B et al. “Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era.” *Annals of neurology* 80.4 (2016): 499–510. PMC. Web. 2 May 2018.
12. Freedman MS. Multiple sclerosis therapeutic strategies: Use second-line agents as firstline agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract* December 2011 vol. 1 no. 1 66-68.
13. Freedman MS, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40: 307-323.
14. Galassi S. et al. A lesion topography-based approach to refine the value of new active lesions in predicting response to interferon beta in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8 (2016) ;99–106
15. Ghezzi, A., Moiola, L., Pozzilli, C. *et al.* Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol* **15**, 174 (2015).
16. Giovannoni G, et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing remitting MS patients. *Neurology* (2016 );vol. 87 no. 19 1985-1992.
17. Giovannoni G, et al. Defining High Disease Activity (HDA) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Receiving Placebo in the CLARITY Study. *Neurology* April 18, 2017 vol. 88 no. 16 Supplement P6.351.
19. Hartung HP. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
20. Hauser S. et al. *Neurology* April 5, 2016 vol. 86 no. 16 Supplement S49.003
21. Jacobs L, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
22. Kalincik T. et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Aug 1
23. Kappos L, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–49.
24. Kappos L., et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* (2013) 260:1388–1395.
25. Kappos L. et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2017 May 1.

26. Kappos L, et al. Reduction in Progression to Disability Milestones by Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. An Exploratory Analysis of Pooled OPERA I and OPERA II Studies. 3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN);24–27 June 2017; PR2079.
27. Kappos L, et al. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster presentation (P654);JointECTRIMS/ACTRIMS meeting; 25–28 October 2017; Paris, France.
28. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273.
29. Kobelt G, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017 Jul;23(8):1123-1136
30. Lebrun-Frénay C et al. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(10):1080-1088.
31. Leray E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–1913.
32. Lorscheider J, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405.
33. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83(3):278-86.
34. Merkel B, et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:658–665.
35. Miller AE, 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: 977–86.
36. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis]. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
37. Okuda DT, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800-5.
38. Okuda DT, et al. (2014) Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event *PLoS One*. 2014 Mar 5; 9(3).
39. Okuda DT, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023;93(3):604-614.
40. Palavra F, et al. TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102865.
41. Pohl D et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S54-S65.
42. Patti F, et al. Caregiver quality of life in multiple sclerosis: a multicenter Italian study. *Mult Scler* 2007; 13: 412–19.
43. Prosperini L, et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neur* (2009) Nov;16(11):1202-9.
44. Prosperini L, et al. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014, Vol. 20(5) 566–76.
45. Repovic P, et al. Disease activity during the first year predicts clinical long-term outcomes: impact of fingolimod in the TRANSFORMS phase III trial and its extension. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.205.
46. Rovira A, et al.. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process . *Nat. Rev. Neurol* ;11, 471–482 (2015).
47. Scafari A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133; 1914–1929.
48. Scafari A, et al. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov;22(13):1750-1758.

49. Sormani MP, et al. Persistent MRI Lesion Activity and Brain Volume Loss as Predictors of Long Term Disability Progression Under Treatment in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. 2016 European Journal of Neurology, 23 (Suppl. 2), 111–344 , P11203.
50. Sormani MP, et al. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013; 12: 669–76.
51. Tenembaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):633-640.
52. Thompson AJ, et.al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17(2):162-173
53. Traboulsee A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 March ; 37(3): 394–401.
54. Vasconcelos C.et al. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8 (2016) 27–34.
55. Wattjes M P, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat. Rev. Neurol*. 11, 597–606 (2015).
56. Wattjes M P, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670.
57. Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs* 2015;75:947–977.
58. Yfantopoulos J, et al. Health and Economic Impact of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in Greece: The Storms Study. *Pharmacoeconomics* 2015.
59. Yeh EA, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(5):293-299.
60. Ziemssen T. et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* (2016) 263:1053–1065.