

ÖSSZEFOGLALÓ  
KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

# A magas betegségaktivitás elméleti megközelítése és prognosztikai fontossága sclerosis multiplexben

MÁTYÁS Klotild

Heves Vármegyei Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Eger

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.77.0221> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## Theoretical approach and prognostic significance of high disease activity in multiple sclerosis

Mátyás K, MD

### Levelezési cím

(correspondence):  
Dr. MÁTYÁS Klotild,  
Heves Vármegyei Markhot  
Ferenc Oktatókórház,  
I. Neurológiai Szakrendelés;  
3300 Eger, Knézich K. u. 1.  
Telefon: +3636411444,  
fax: +3636410152, e-mail:  
matyasklotild@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0005-8645-0217>

### Érkezett:

2024. április 25.

### Elfogadva:

2024. június 14.

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer autoimmun gyulladásos, demyelinisatióval és neurodegenerációval járó betegsége. A betegség kezdetét jellemző gyulladásos jellegű immunfolyamatok mellett – melyek relapszusokat okoznak –, a betegség kezdetétől krónikus gyulladás is jelen van. A krónikus gyulladás által előidézett katabolikus folyamatok felelősek a betegség progresszióját okozó axonpusztulásért. A betegség aktivitása jól definiálható, fontos prognosztikai faktor, a betegségmódosító terápiák indikálásánál meghatározó szempont. A betegség diagnosizálkor fontos megállapítani és a beteg gondozása során folyamatosan monitorozni kell a betegségaktivitást – ami lehet klinikai és radiológiai –, mert ennek alapján kell dönteni az aktuális kezeléssel. A szakmai irányelv alapján észlelése esetén magasabb hatékonyságú terápia kezdése, vagy arra való váltás szükséges.

**Kulcsszavak:** sclerosis multiplex, betegség-progresszió, betegségaktivitás, betegségmódosító kezelés

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system with demyelination and neurodegeneration. In addition to the inflammatory immune processes that characterise the onset of the disease with relapses, chronic inflammation is also present from the onset of the disease. The catabolic processes induced by chronic inflammation are responsible for the axonal degeneration that causes the progression of the disease. The activity of the disease is well defined, an important prognostic factor, and a determining factor in the indication of disease-modifying therapies. It is important to establish disease activity at the time of diagnosis and to monitor it continuously during patient care, both clinically and radiologically, as it is the basis for deciding on the current treatment. If detected on the basis of the professional guideline, it is necessary to start or switch to a highly effective therapy.

**Keywords:** multiple sclerosis, disease progression, disease activity, disease modifying therapy

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer autoimmun gyulladásos, demyelinisatióval és neurodegenerációval járó betegsége. A betegség kezdetén jellemzően a gyulladásos jellegű immunfolyamatok dominálnak, melyek relapszusokat okoznak. Mellettük a betegség kezdetétől krónikus gyulladás is jelen van<sup>1</sup>, ami a betegség progressziójáért felelős degeneratív változásokat eredményezi. A krónikus gyulladás által kiváltott metabolikus változások az ép myelinű axonokat is érintik<sup>2</sup>. Az oligodendrociták

károsodása, pusztulása miatt demyelinizált axonok anyagcseréje pedig már a velőshüvely pusztulása miatt is elegendően, mivel bennük az oligodendrociták védőszerepe nem, vagy csak kevésbé érvényesül. Így belátható, hogy ezen axonok még sérülékenyebbek a krónikus gyulladás okozta katabolikus folyamatokkal szemben, bennük ezek a károsító hatások még erőteljesebbek. A betegség előrehaladtával az axonpusztulás mértéke nő, ami lokalizációtól függő deficittüneteket okoz.

## Elméleti megközelítés

A neurodegeneráció és neuroinflammatio molekuláris szintjét vizsgálva találhatók olyan molekulák, melyek mindkét folyamatban szerepet játszanak<sup>3</sup>. A glikolízis és a lipidanyagcsere metabolitjai például befolyással lehetnek a citokintermelődés szabályozására. Számos fontos tényezőt lehetne még említeni – kinurenin-anyagcsere, redoxrendszerek, laktátszint, vashomeosztázis stb. –, mindezek ismertetése azonban meghaladja e közlemény kereteit, részletes kifejtése külföldi közlemények mellett<sup>4</sup> magyar szerzők tollából is elérhető<sup>5</sup>. Az elmúlt években a betegség progressziójáért felelős folyamatok kerültek a tudományos érdeklődés középpontjába, különösen a microglia kettős szerepe<sup>6</sup>. Az anyagcsere fent említett változásai a microglia funkcióját is meghatározhatják. A microglia egyaránt részt vehet a gyulladásos folyamatok kialakításában, de fordítva, kedvezően is befolyásolhatja ezeket, azaz elősegítheti a demyelinizációt, a neurodegenerációt, de ugyanígy a reparatív remyelinizációs folyamatokban is szerepe lehet, aktivációjának minőségétől függően.

Ugyanakkor sem időben, sem térben nem lehet szétválasztani a gyulladásos és degeneratív folyamatokat, melyek egymás mellett, egymással kölcsönhatásban, egymást felerősítve, az „eredményt” tekintve közösen, folyamatosan rontják a beteg állapotát.

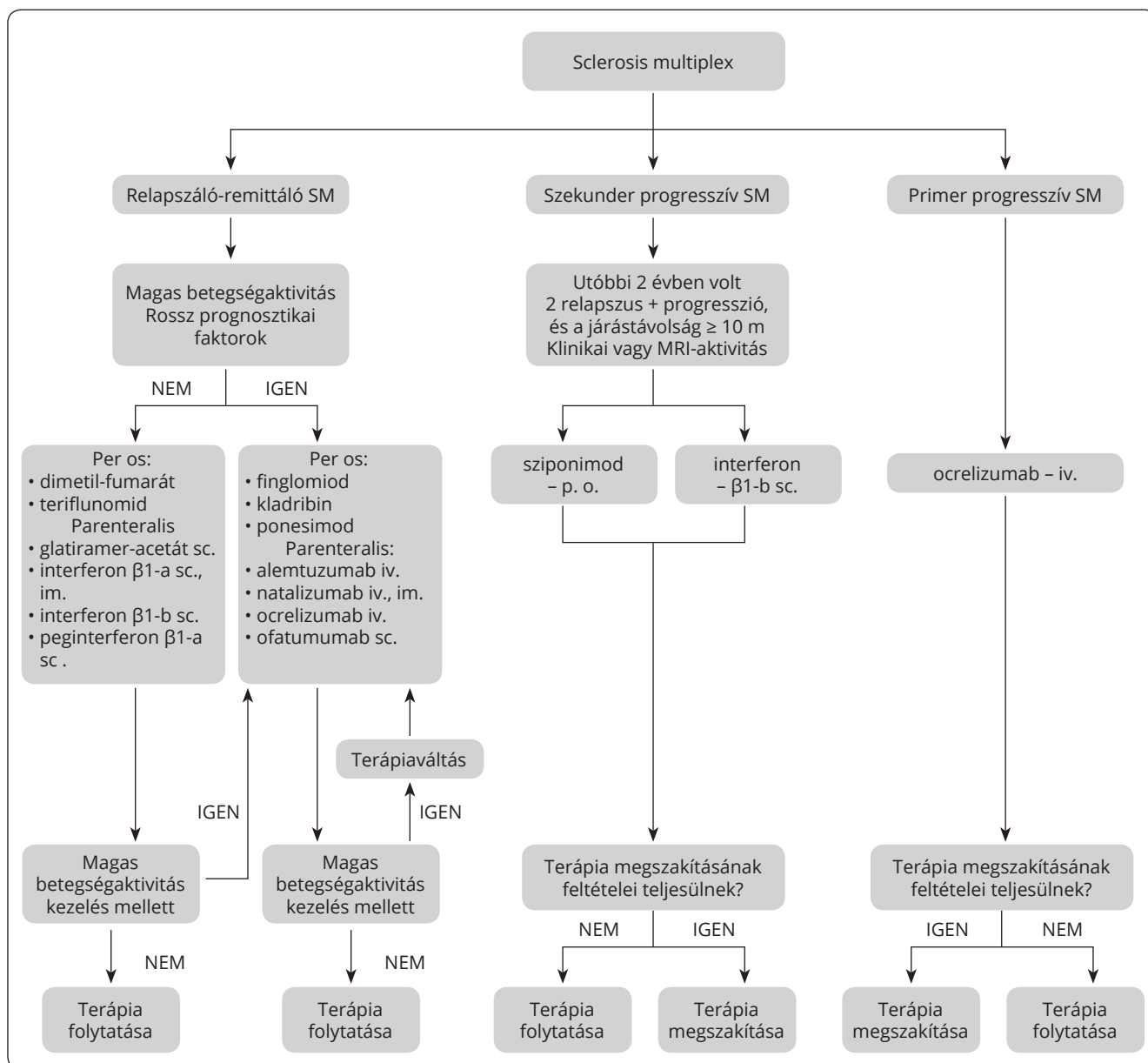
Az elméleti ismeretek bővülésével a betegség kórlefolyás alapján történő klasszifikációja is változik. A „klasszikus” besorolás szerint primer progresszív (PPSM), relapszáló-remittáló (RRSM), progresszív-relapsing (PRSM) és szekunder progresszív (SPSM) formakört különítettünk el. Később ez kiegészült a klinikailag izolált szindróma (CIS), sőt a radiológiailag izolált szindróma (RIS) csoporttal is. Az egyes formák definícióját többször revidálták<sup>7</sup>.

2013-ban paradigmaváltás történt, amihez szükség volt a betegségaktivitás és -progresszió fogalmának bevezetésére. A *betegségaktivitás* lehet klinikai vagy radiológiai. A *klinikai aktivitást* a relapszusok jelzik: gyakoriságuk (ARR = Annualized Relapse Rate), a második relapszusig eltelt idő, a relapszus során kialakult klinikai tünetek súlyossága, időtartama, lokalizációja, valamint a regresszióra való hajlam alapján. A *radiológiai aktivitást* az MRI-n megjelenő új, illetve növekvő T2-, valamint gadolíniumhalmozó (Gd<sup>+</sup>) T1-gócok mutatják. *Progressziót* akkor állapítunk meg, ha az előző vizsgálat során észlelt neurológiai statushoz képest a beteg állapota romlott, anélkül, hogy közben relapszusa lett volna. A progresszió mérésében pontozóskálák segítenek: EDSS (Expanded Disability Status Scale), MFSC (Multiple Sclerosis Functional Composite), BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS). Ez utóbbi vizsgálat magyar validálását az SZE Neurológiai Klinikájának SM-munkacsoportja végezte<sup>8</sup>. Egyre hangsab-

## RÖVIDÍTÉSEK

ARR: éves relapszus ráta (Annual Relapse Rate)  
 BICAMS: (Brief International Cognitive Assessment for MS)  
 BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised  
 CVLT: California Verbal Learning Test  
 CIS: klinikailag izolált szindróma (Clinically Isolated Syndrome)  
 DMT: betegségmódosító kezelés (Disease Modifying Therapy)  
 EDSS: kiterjesztett rokkantsági skála (Expanded Disability Status Scale)  
 FIS: fáradékonyság önbecslő skála (Fatigue Impact Scale)  
 25-FWT: 25 láb járás teszt (25-Foot Walking Test)  
 9-HPT: 9 lyuk teszt (9-Hole Peg Test)  
 IFN: interferon  
 MFSC: Multiple Sclerosis Functional Composite  
 MEDA: minimális betegségaktivitás-jel (Minimal Evidence of Disease Activity)  
 MRI: mágnesesrezonancia-vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging)  
 NEDA: nincs betegségaktivitásra jel (No Evidence of Disease Activity)  
 NfL: neurofilamentum  
 OCT: optikaikoherencia-tomográf  
 PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test  
 PP: primer progresszív  
 RR: relapszáló-remittáló  
 RIS: radiológiailag izolált szindróma (Radiologically Isolated Syndrome)  
 SDMT: Symbol Digit Modalities Test  
 SM: sclerosis multiplex  
 SP: szekunder progresszív

ban kopogtatnak az okoseszközök is, melyek a betegek teljesítményét mindennapi tevékenységük során mérik. A klinikai gyakorlatban egyelőre nem használjuk őket. A jelenleg érvényes klasszifikáció<sup>9</sup> szerint alapvetően két típust különítünk el: a relapszáló és a progresszív csoportot. A relapszálón – CIS és RR – belül lehet aktív és nem aktív a betegség, a progresszív formakörben – PP és SP – pedig az aktivitás és progresszió megjelenésének variációs lehetőségei szerint aktív és nem progresszív, aktív és progresszív, nem aktív és progresszív, nem aktív és nem progresszív formákat különítünk el.



**1. ábra.** A sclerosis multiplex betegségmódosító kezelése

(NEAK-közlemény a finanszírozási eljárásrendekről. Hatály: 2024.01.04. – 3.4. A sclerosis multiplex progressziójának/aktivitásának csökkentését célzó gyógyszeres kezelés algoritmus alapján)

iv.: intravénásan, im.: intramuscularisan, p. o.: per os, sc.: subcutan

A klinikai formák ezen felosztása a betegség prognózisának megítéléséhez és a terápiás stratégia kialakításához is segítséget nyújt (1. ábra).

## A magas betegségaktivitás prognosztikai fontossága

2022-ben került közlésre egy nemzetközi szakértők által összeállított gyakorlati útmutató<sup>10</sup>, ami az RRSM-betegek prognózisának meghatározásában nyújt segítséget. Összegzésként egy ellenőrző listát állítottak össze,

ami magyar nyelven is elérhető, a fordítást az SE Neurológiai Klinika SM-munkacsoportja végezte. Használata egyszerű, gyors, a mindennapi rutinba jól beilleszthető. A lista demográfiai tényezőket, a betegség klinikai megjelenését, MRI-jellemzőket, a biomarker-vizsgálatok eredményét és OCT-leletet vesz figyelembe. A biomarker-vizsgálatok hazánkban a napi klinikai gyakorlatban jelenleg nem állnak rendelkezésre. Használatukat azonban szükséges személetünkbe beilleszteni, hiszen a jövőben valószínűleg számuk szaporodni fog, és egyre elérhetőbbé fognak válni. A biomarkerek a háttérben zajló cel-

luláris és molekuláris változásokról adnak információt. A legáltalánosabban használt és legismertebb közülük a neurofilamentum (NfL) könnyű lánc, ami az axon károsodását jelzi. Ugyan nem SM-specifikus marker, de vizsgálatok szerint korai szintje SM-ben prognosztikai jelentőséggel bír a betegség későbbi klinikai és radiológiai alakulását illetően. A jelen munkának nem tárgya részletes taglalásuk, erről a közelmúltban átfogó magyar nyelvű közlemények jelentek meg<sup>11, 12</sup>.

Bár a betegség lefolyását a progresszió határozza meg, a prognózis meghatározása és a beteg állapotának követése a betegségaktivitás mértékének megállapításával történik. A betegség természetes lefolyásának vizsgálata során ugyanis azt találták, hogy a betegségaktivitás jellemzői, vagyis a magasabb ARR és a második relapszusig eltelt rövidebb idő, valamint a relapszus során kialakult klinikai tünetek súlyossága, azok időtartama, lokalizációja és a regresszióra való hajlam összefüggenek a rokantság korábbi kialakulásával<sup>13</sup>. Így a betegségaktivitás mértéke a fenti jellemzőkkel jól definiálható. A jelenleg használt betegség(lefolyást) módosító gyógyszerek besorolása hatékonyságuk szerint történik. Ahhoz, hogy a beteg mindig megkapja a számára megfelelő hatékonyságú kezelést, folyamatosan monitoroznunk kell az állapotát és az aktuálisan alkalmazott terápia hatékonyságát. Cél, hogy megállapítsuk, milyen a betegségaktivitás a terápia indításakor, mert ez alapján döntünk, melyik gyógyszerre állítsuk be a beteget. A kontrollvizsgálatok során pedig követni kell mind a klinikai, mind a radiológiai aktivitást. Ha magas aktivitást észlelünk, magas hatékonyságú szert kell alkalmaznunk. A fentiek szerint ez történhet a terápia indításakor vagy később, terápiaváltásként is. Az átlagos és magas betegségaktivitás definícióját a friss magyar SM-irányelv<sup>14</sup> idézzük: „Átlagos betegségaktivitás:  $\leq 1$  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)  $\geq 1$  gadolíniumhalmozó vagy  $\geq 3$  új vagy növekvő T2-laesio MRI-vizsgálattal.”

Nagy jelentőséggel bír, hogy a magas betegségaktivitást időben felismerjük, hiszen rosszabb prognózist vetít előre. Jelen gyógyszereink lassítják, jó esetben stabilizálják a betegséget, és nem nehéz belátni, milyen fontos, hogy a lehető legkorábbi időpontban kerüljön sor a

megfelelő terápia bevezetésére, lehetőség szerint mielőtt deficittünetek alakulnának ki.

A betegség aktivitásának aktuális meghatározásához nagyon fontos a betegek klinikai állapotának gondos követése és annak adminisztrációja. A definícióból látszik, mekkora a jelentősége, hogy a relapszusok idejét és jellemzőit pontosan dokumentáljuk. Itt említjük meg a rendszeresen felmerülő igényt az országosan egységes ambuláns lap használatára és a betegregiszter mielőbbi létrehozására. A betegkövetésben az anamnézis és a status rögzítésén túl szükséges a pontozóskálák használata is. Az EDSS (Expanded Disability Status Scale) elsősorban a beteg mozgásképeségét mutatja, az MFSC-n (Multiple Sclerosis Functional Composite) belül a 9-HPT (9-Hole Peg Test) a felső végtagok mozgásteljesítményét, a 25-FWT (25-Foot Walking Test) a járásképeséget méri. Az MFSC kognitív tesztjét, a PASAT-ot (Paced Auditory Serial Addition Test) felváltotta a BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) használata. A BICAMS három részfeladatból áll: 1. SDMT (Symbol Digit Modalities Test), ami a figyelem, a pszichomotoros sebesség, a vizuális feldolgozás és a munkamemória elemeit értékeli, 2. BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test–Revised), ami a visuospatialis memóriát méri, 3. CVLT (California Verbal Learning Test), ami a verbális memóriáról nyújt adatot. Ezeken túl használhatók még önbecslő kérdőívek, például a fatigue mértékének felmérésére a FIS (Fatigue Impact Scale), a hangulati állapot meghatározására Beck depressziós skála. Mint korábban említettük, egyre elterjedtebb az okoseszközök használata, melyek várhatóan a klinikai gyakorlatba is bekerülnek. A klinikai skálák használata segít a beteg állapotának objektív megítélésében, rögzítésük az aktuális állapot korábbival való összehasonlításában. A terápiás ajánlásokban is egyre gyakrabban fordulnak elő számszerű kritériumok. A klinikai aktivitáson túl szükséges a radiológiai aktivitás nyomon követése is. Bár az MRI-vizsgálatok elérhetősége az országban igen különböző, törekedni kell a betegek rendszeres radiológiai kontrolljára. A terápia hatékonyságának és a betegség aktivitásának korrekt megítélése nélkül nem lehetséges. Meg kell említenünk a betegek edukációjának fontosságát is. Érdemes megtanítani őket, hogyan készüljenek fel a kontrollvizsgálatokra. Jegyezzék fel, milyen tüneteket észleltek, ezek meddig tartottak, illetve volt-e akkor valamilyen befolyásoló körülmény.

A kezelés során az ideális cél a NEDA (No Evidence of Disease Activity) lenne, aminek progresszív követelményrendszere egyelőre csak közelíthető. (A NEDA-5 egyelőre hazánkban nem használható, mivel tartalmazza a neurofilamentum mérését, ami még nem elérhető.) Ezért a minimális betegségaktivitás – MEDA (Minimal Evidence of Disease Activity) – elérésére törekszünk. Ismét a szakmai irányelvet<sup>14</sup> idézve ennek definíciója:

„MEDA: minimális betegségaktivitásra van bizonyíték. Nincs relapszus, a kezelés első évében kevesebb mint három új T2-elváltozás van, nincs gadolíniumhalmozás.”

A jelenlegi szakmai irányelv szerint átlagos betegségaktivitás esetén az úgynevezett platformszerekkel kezdjük a terápiát. A betegek rendszeres klinikai és radiológiai kontrolljával monitorozzuk a terápia hatékonyságát. Amennyiben szuboptimális választ észlelünk, aminek definíciója szintén megtalálható a szakmai ajánlásban, szükséges magasabb hatékonyságú szerre váltani. Amennyiben a betegség indulásakor magas betegségaktivitás, rossz prognosztikai faktorok állapíthatók meg, indokolt a terápiát magas potenciálú szerrel indítani. Jelenleg abban a szerencsés helyzetben vagyunk, hogy a finanszírozási protokoll lehetőséget ad a szakmai irányelv követésére. A kezelés célja az aktivitás csökkentése és a progresszió megállítása, fékezése, azaz a beteg állapotának stabilizálása. A terápiás spektrum bővülésével lehetőségünk van egyre inkább személyre szóló kezelést indikálni, figyelembe véve az esetleges társbetegségeket és a beteg személyes preferenciáit is (például munkahely, lakóhely, életmód, családtervezés). Javasolt a döntésbe bevonni a beteget, a tapasztalatok szerint ez javítja az

adherenciát, ami szintén közös érdek, és a magyar eredmények ebben a tekintetben nemzetközi összehasonlításban is kiemelkedően jók<sup>15</sup>.

## Összefoglalás

A sclerosis multiplex patomechanizmusát egymással kölcsönhatásban levő, egymást erősítő gyulladásos és degeneratív folyamatok jellemzik. A betegség kimenetelét a betegség progressziója határozza meg, aminek fontos prognosztikai faktora a betegség aktivitása. A magas betegségaktivitás – ami szerencsére nem minden beteget érint – rossz prognosztikai jel. A betegség lefolyását módosító terápiák hatékonyságuktól függően különböző mértékben tudják a betegség aktivitását csökkenteni, ezáltal progresszióját lassítani. Kiemelt fontosságú ezért a betegek állapotának folyamatos monitorozása a szakmai irányelv alapján. Amennyiben magas betegségaktivitást észlelünk, a szakmai és finanszírozási protokoll alapján egybehangzóan a beteg számára legelőnyösebb magas potenciálú betegségmódosító kezelést kell javasolni a terápia kezdetén, vagy szükség esetén később, terápia-váltáskor.

## References

- Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, Hellwig K, Jacobaeus E, Jensen MB, et al. Smouldering multiple sclerosis: the „real MS”. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:17562864211066751. <https://doi.org/10.1177/17562864211066751>
- Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 2000;123 (Pt 2):308-17. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.308>
- Bitner S, Pape K, Klotz L, Zipp F. Implications of immunometabolism for smouldering MS pathology and therapy. *Nat Rev Neurol* 2023;19(8):477-488. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00839-6>
- Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2022;18(1):40-55. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00581-x>
- Pukoli D, Vécsei L. Smouldering lesion in MS: Microglia, lymphocytes and pathobiochemical mechanisms. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12631. <https://doi.org/10.3390/ijms241612631>
- Mado H, Adamczyk-Sowa M, Sowa P. Role of microglial cells in the pathophysiology of MS: Synergistic or antagonistic? *Int J Mol Sci* 2023;24(3):1861. <https://doi.org/10.3390/ijms24031861>
- 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\(18\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30168-6)
- Sandi D, Rudisch T, Fűvesi 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. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(6):499-504. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.006>
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol* 2022;13:991291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991291>
- 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(7-8):249-55. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0249>
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(Pt 7):1914-29. <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>
- Csépány T, et al. A Magyar Neuroimmunológiai Társaság Szakmai ajánlása A sclerosis multiplex diagnosztikájáról és kezeléséről. *Ideggyogy Sz Proceedings* 2024 Feb 9.
- Mátyás K, Bobál T, Abonyi Z. Compliance- és betegútvizsgálat betegségmódosító kezelés alatt álló sclerosis multiplexes betegeknél [Assessment of compliance and patient pathway among multiple sclerosis patients on disease modifying treatment]. *Ideggyogy Sz* 2023;76(9-10):309-17. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0309>