

Received: 16.07.2009

Accepted: 17.07.2009

Published: 15.09.2009

Rozwój nowych terapii stwardnienia rozsianego

Development of new therapies for multiple sclerosis

Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Correspondence to: Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 042 689 53 61

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stały postęp w poznawaniu patogenezы stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) doprowadził w ciągu ostatnich 15 lat do rozwoju nowych obiecujących terapiй tej choroby. W niniejszej pracy został przedstawiony aktualny stan wiedzy na temat potencjalnych nowych leków badanych w kierunku ich przydatności do leczenia SM. Szczególną uwagę poświęcono badaniom klinicznym prowadzonym z zastosowaniem w terapii SM natalizumabu, rytuksymabu, alemtuzumabu, kladrybiny, fingolimodu, teryflunomidu, lakwinimodu oraz fumaranu. Obecnie dostępne terapie lekami immunomodulującymi są pomocne w leczeniu wielu pacjentów z SM, jednak dla tych chorych, którym nie pomogły, konieczne jest poszukiwanie nowych leków. Spośród przeciwciał monoklonalnych jak dotąd jedynie natalizumab jest lekiem zarejestrowanym do leczenia SM, jednakże pozostałe badane obecnie przeciwciała monoklonalne zapowiadają się również bardzo obiecująco. Badania kliniczne AFFIRM i SENTINEL z natalizumabem potwierdziły jego skuteczność u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM (RRMS) zarówno w monoterapii, jak i terapii złożonej z interferonem β -1a. Długoterminowa terapia rytuksymabem, kolejnym przeciwciałem monoklonalnym, wydaje się skuteczna i bezpieczna u niektórych chorych z RRMS. Wśród pacjentów z wczesnym RRMS alemtuzumab był bardziej skuteczny od interferonu β -1a. Oprócz przeciwciał monoklonalnych coraz większe znaczenie w leczeniu SM zyskują leki doustne. Jeden z nich – kladrybina – może w przyszłości stanowić alternatywę dla pacjentów z postacią wtórnie postępującą SM opornych na dotychczasowe leczenie. Nowe badania sugerują, że FTY 720, kolejny badany w SM lek doustny, może być bardziej skuteczny niż leki dotychczas dostępne. Wśród chorych z SM otrzymujących niską dawkę leku zaobserwowano redukcję rzutów choroby o 52%, u pacjentów z wyższą dawką o 38%. Dwie różne dawki teryflunomidu redukowały liczbę aktywnych ognisk w MRI, a wyższa dawka spowalniała postęp niesprawności u pacjentów z postacią RRMS. Lakwinimod był skuteczny w hamowaniu rozwoju aktywnych ognisk w MRI u pacjentów z postacią RRMS. Podobnie doustny fumaran (BG00012) przyjmowany 3 razy dziennie redukował liczbę ognisk wzmacniających się po podaniu gadoliny o 69% i roczny czas do wystąpienia rzutu o 32% u pacjentów z RRMS. Wszystkie przedstawione dane wskazują, że w najbliższej przyszłości do terapii SM zostanie wprowadzonych kilka nowych i bardziej skutecznych leków.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, przeciwciała monoklonalne, badania kliniczne, leczenie immunomodulujące, rzut choroby, leki doustne

Summary

New insights into the complex immunopathogenesis of multiple sclerosis (MS) have led to a development of the promising new therapeutic strategies for this disease during the last 15 years. In that time a number of the novel potential therapeutics have been identified. In this article the present state of therapy of MS is reviewed and the special attention is given to clinical trials performed on natalizumab, rituximab, alemtuzumab, cladribine, fingolimod, teriflunomide, laquinimod and fumarate. Currently available immunomodulatory therapies have been helpful for many MS patients, but for patients not improving on this treatment, the search for new drugs is necessary. Among monoclonal antibodies (MAbs) only natalizumab is approved so far for treatment of MS, but the other analysed MAbs are also very promising. The AFFIRM and SENTINEL studies showed that natalizumab is effective both in monotherapy and in combination with interferon β -1a (IFN β -1a) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Long-term therapy with rituximab – another MAb – appears safe and effective in some patients with RRMS. In patients with early RRMS, alemtuzumab was more effective than IFN β -1a. Additionally to MAbs, oral drugs gain the major attention in MS therapy recently. One of them, cladribine, may be a promising agent for refractory patients with secondary progressive MS (SPMS). New studies suggest that fingolimod (FTY720), another potential oral drug for MS, may be more effective than

currently available treatments. MS patients receiving the low dose of fingolimod experienced a 52% reduction and patients on the higher dose showed a 38% reduction of the number of relapses. Treatment of RRMS with two different doses of teriflunomide was associated with reduced number of active MRI lesions, the higher dose was associated with reduced progression of disability in RRMS. The oral laquinimod was also effective in suppression of the development of active MRI lesions in RRMS. Similarly oral fumarate (BG00012) given three times daily reduced by 69% the mean number of the new Gd+ lesions and reduced the annualised relapse rate by 32% in RRMS. All this data suggest that in the nearest future several new, more effective drugs will be introduced to therapy of MS.

Key words: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, clinical trials, immunomodulatory treatment, disease relapses, oral treatment

Częściowa skuteczność stosowanych w ostatnich latach terapii modulujących przebieg stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) spowodowała znaczący wzrost zainteresowania wielu firm farmaceutycznych badaniami nad wprowadzaniem nowych leków przeznaczonych do leczenia tej choroby. Obecnie w leczeniu SM główną rolę odgrywają leki immunomodulujące, które modyfikują naturalny przebieg choroby, metyloprednizolon stosowany w leczeniu rzutów SM oraz leki objawowe. Skuteczność tych leków w terapii SM nie jest jednak zadowalająca i istnieje wyraźna potrzeba poszukiwania nowych, doskonalszych terapii hamujących rozwój tej choroby. Najbardziej zaawansowane kierunki tych badań dotyczą wprowadzania przeciwciał monoklonalnych (MAbs) oraz leków doustnych.

NATALIZUMAB

U pacjentów z SM, u których zawiodło dotychczasowe leczenie immunomodulujące, nowe możliwości terapii otwierają przeciwciała monoklonalne, z których jak dotychczas jedno – natalizumab – zostało zarejestrowane do leczenia SM. Pozostałe są nadal w trakcie badań klinicznych, są to między innymi alemtuzumab i rytuksymab⁽¹⁾. Natalizumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko podjednostce $\alpha 4$ integrzyn $\alpha 4\beta 1$ (*very late antigen-4*, VLA-4) i $\alpha 4\beta 7$ (*lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule-1*, LPAM-1). Efekt terapeutyczny leczenia natalizumabem związany jest prawdopodobnie z blokowaniem wiązania się tych molekuł adhezyjnych, występujących między innymi na limfocytach T, z ich ligandami na powierzchni komórek śródbłonka VCAM-1 (*vascular cellular adhesion molecule-1*) i MADCAM-1 (*mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1*)⁽²⁾. Blokada tej interakcji skutkuje sekwestracją leukocytów w łożysku naczyniowym w wyniku hamowania ich migracji przez barierę krew-mózg⁽³⁾. Ponadto natalizumab może wykazywać bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez uniemożliwienie wiązania leukocytów wykazujących ekspresję podjednostki $\alpha 4$ z prozapalnymi białkami macierzy zewnątrzkomórkowej: osteopontyną i fibronektyną^(4,5). Efektem działania tego leku jest zatem spadek liczby limfocytów T, jak również limfocytów B i komórek plazmatycznych naciekających ośrodkowy układ nerwowy (OUN)⁽⁶⁾. Skuteczność natalizumabu została jak dotąd potwierdzona w kilku badaniach wieloośrodkowych,

spośród których największe znaczenie mają dwa duże badania – AFFIRM i SENTINEL – zakończone w 2006 roku⁽⁷⁾. W pierwszym z nich, prowadzonym przez 2 lata na grupie 942 pacjentów z postacią rzutową SM (RRMS), wykazano, że natalizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów o 68%, co wskazuje na jego prawie dwukrotnie wyższą skuteczność w porównaniu z interferonem beta i octanem glatirameru⁽⁸⁾. W grupie leczonej natalizumabem obserwowano również 83% redukcję średniej liczby nowych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w neuroobrazowaniu techniką rezonansu magnetycznego (MRI)⁽⁸⁾. Z kolei w badaniu SENTINEL oceniano skuteczność natalizumabu w tej samej dawce dodanego do interferonu β -1a w porównaniu z grupą leczoną jedynie interferonem beta⁽⁹⁾. W trakcie dwuletniej obserwacji klinicznej stwierdzono, że leczenie skojarzone z natalizumabem zmniejszało roczny wskaźnik rzutów o 55%, a średnią liczbę nowych ognisk w obrazie MRI T2-zależnym o 83%⁽⁹⁾. Opublikowane w tym roku wyniki 14-miesięcznej obserwacji pacjentów po odstawieniu natalizumabu sugerują, że efekt jego działania utrzymuje się przez wiele miesięcy po zakończeniu leczenia⁽¹⁰⁾. We wszystkich badaniach z randomizacją natalizumab był dobrze tolerowany, jedynie u 2-9% pacjentów biorących udział w badaniach AFFIRM i SENTINEL stwierdzano różny stopień nasilenia objawów nadwrażliwości na lek^(8,9). Najpoważniejszym powikłaniem leczenia, które stwierdzono u dwóch uczestników badania SENTINEL, było wystąpienie postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)⁽¹¹⁾. Z tego powodu w lutym 2005 roku, po zaledwie trzech miesiącach od rejestracji, natalizumab został czasowo wycofany z handlu, aż do czerwca 2006 roku, kiedy to amerykańska FDA (Food and Drug Administration) na podstawie kompletnych danych z badań klinicznych III fazy ponownie dopuściła preparat do stosowania u chorych na RRMS, zastrzegając jednakże, że istnieje ryzyko wystąpienia PML. Warunkiem powtórnego wprowadzenia leku na rynek było również uruchomienie specjalnego programu ograniczającego stosowanie i dystrybucję natalizumabu pod nazwą TOUCH (Tysabri Outreach Unified Commitment to Health)⁽¹²⁾. Celem ograniczenia ryzyka powikłań ustalono jedynie dwa wskazania do stosowania natalizumabu w RRMS, którymi są: 1) niedostateczna odpowiedź na konwencjonalne leczenie immunomodulujące (definiowane jako

≥1 rzut w ciągu 12 miesięcy terapii IFN-β oraz ≥9 ognisk w obrazach T2-zależnych lub ≥1 ognisko Gd+ w MRI głowy) oraz 2) szybko postępująca ciężka postać RRMS (definiowana jako wystąpienie ≥2 rzutów powodujących niesprawność w ciągu 1 roku oraz ≥1 zmiana Gd+ lub przyrost objętości zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z poprzednim badaniem MRI głowy)⁽¹³⁾.

Podsumowując, należy stwierdzić, że mimo potencjalnego związku leczenia natalizumabem ze wzrostem ryzyka PML lek ten może stanowić istotny postęp w terapii SM. Dotychczasowe badania wskazują bowiem na jego dobrą tolerancję i dużą skuteczność, znacznie przewyższającą skuteczność innych dostępnych obecnie leków immunomodulujących⁽¹³⁾.

RYTUKSYMAB

W ostatnich latach limfocyty B skupiają na sobie uwagę wielu badaczy zajmujących się patogenezą SM. Rola tych komórek w indukcji i podtrzymywaniu procesu zapalnego w OUN jest złożona i polega prawdopodobnie na wytwarzaniu autoaktywnych przeciwciał, prezentacji antygenów limfocytom T oraz uwalnianiu szeregu cytokin prozapalnych⁽¹⁴⁾. Rytuksymab (Rituxan, MabThera) jest chimerowym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko przezbłonowemu antygenowi CD20, który występuje wyłącznie na limfocytach B. Jest to lek o ugruntowanej już pozycji w hematologii i reumatologii, gdzie zarejestrowany jest do leczenia chłoniaków nieziarniczych, przewlekłej białaczki limfocytowej i reumatoidalnego zapalenia stawów. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających skuteczność tego leku w terapii chorób autoimmunizacyjnych, między innymi SM i choroby Devica⁽¹⁵⁾. Opublikowane w 2008 roku wyniki badania klinicznego I fazy dostarczyły pierwszych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u chorych na postać rzutowo-remisyjną SM (RRMS)⁽¹⁶⁾. W badaniu tym podczas 72-tygodniowej obserwacji wykazano istotną redukcję częstości rzutów i zmniejszenie liczby nowych zmian w badaniu MRI, nie stwierdzając poważnych działań niepożądanych⁽¹⁶⁾. W tym samym roku opublikowano również wyniki badań klinicznych II fazy, które potwierdziły dużą skuteczność leku na większej grupie pacjentów⁽¹⁷⁾. Spośród 104 chorych na RRMS biorących udział w ww. badaniu 69 pacjentów otrzymało dożylnie rytuksymab w dawce 1 g dwukrotnie w odstępie 2 tygodni, podczas gdy 35 pacjentom podano placebo według tego samego schematu. Podczas 48-tygodniowej obserwacji w grupie badanej stwierdzono istotną redukcję liczby nowych ognisk gadolinododatnich (Gd+) w badaniu MRI mózgu, jak również redukcję całkowitej liczby ognisk Gd+⁽¹⁷⁾. Zaobserwowano także istotną różnicę między grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których w ciągu 48 tygodni wystąpił nowy rzut choroby (20% w grupie leczonej rytuksymabem vs 40% w grupie leczonej placebo)⁽¹⁷⁾. Co ważne, również w II fazie badań klinicznych leczenie rytuksymabem nie wiązało się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych⁽¹⁷⁾. Pojedyncze obserwacje długoterminowe sugerują, że efekt kliniczny leczenia

może utrzymywać się przez minimum 48 miesięcy⁽¹⁸⁾. Rytuksymab okazał się również skuteczny u chorych na *neuromyelitis optica* (NMO, choroba Devica), choć przesłanki ku temu pochodzą z badań retrospektywnych na niewielkiej grupie pacjentów⁽¹⁹⁾. Podobnie jak terapia natalizumabem, stosowanie rytuksymabu u chorych na SM może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML. Choć w dotychczas przeprowadzonych badaniach z użyciem rytuksymabu nie zaobserwowano przypadków neuroinfekcji wirusem JC u chorych na SM, PML wykryta została łącznie u 52 pacjentów, u których lek był stosowany z powodu chorób limfoproliferacyjnych lub autoimmunizacyjnych innych niż SM⁽²⁰⁾. Dokładniejsza ocena zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w SM, konieczna do podjęcia decyzji o zarejestrowaniu leku w nowym wskazaniu, możliwa będzie po opublikowaniu wyników III fazy badań klinicznych.

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG₁κ przeciw glikoproteinie CD52. Jest on wytwarzany metodami inżynierii genetycznej poprzez insercję 6 regionów decydujących o swoistości wiązania (*complementarity determining regions*, CDR) przeciwciała monoklonalnego IgG_{2a} szczura do ludzkiej cząsteczki immunoglobuliny IgG₁. Alemtuzumab powoduje uszkodzenie komórek na skutek wiązania z antygenem CD52 obecnym na powierzchni wszystkich limfocytów B i T, jak również na powierzchni monocytów, tymocytów i makrofażów. Przeciwciało to powoduje lizę ww. komórek na skutek aktywacji układu dopełniacza oraz innych mechanizmów cytotoksycznych, w których pośredniczą przeciwciała. W styczniu 2008 roku Komisja Europejska poszerzyła wskazania kliniczne dla preparatu MabCampath® (alemtuzumab) i obecnie obejmują one leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z komórek B (B CLL) oraz z chłoniakiem z komórek T, u których chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa.

W 2008 roku opublikowano wyniki dużego wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego II fazy (CAMMS 223) porównującego alemtuzumab z interferonem β-1a. Do badania włączono 334 pacjentów z RRMS, których stopień niesprawności w skali EDSS wynosił maksymalnie 3, a choroba trwała nie dłużej niż 3 lata⁽²¹⁾. Pacjenci ci przez 36 miesięcy otrzymywali interferon β-1a podskórnie 3 razy w tygodniu w dawce 44 μg albo dożylnie wlew alemtuzumabu w dawce 12 lub 24 mg przez 3 kolejne dni w miesiącu (w pierwszym miesiącu przez 5 kolejnych dni). Alemtuzumab w porównaniu z interferonem β-1a w istotny sposób redukował postęp choroby (9 vs 26,2%) oraz ilość rzutów choroby w ciągu jednego roku (0,10 vs 0,35). Punktacją w skali niesprawności EDSS w przypadku alemtuzumabu poprawiła się o 0,39, a w przypadku interferonu β-1a pogorszyła się o 0,38. Pomiedzy 12. a 36. miesiącem badania objętość mózgu mierzona za pomocą MRI wzrosła w grupie alemtuzumabu, a zmniejszyła się w grupie interferonu β-1a. Zdecydowanie częstsze były jednak w porównaniu z interferonem β-1a

działania niepożądane alemtuzumabu. Były to głównie: zaburzenia czynności gruczołu tarczowego, przede wszystkim pod postacią choroby Gravesa-Basedowa (23 vs 3%)⁽²²⁾, autoimmunologiczna plamica małopłytkowa (3 vs 1%) oraz infekcje (66 vs 47%). Nie odnotowano istotnych różnic efektów klinicznych w grupach leczonych alemtuzumabem pomiędzy dawką 12 i 24 mg⁽²¹⁾. Wyniki powyższego badania uzasadniają podjęcie leczenia SM tym lekiem tak wcześnie, jak to tylko jest możliwe^(23,24). Okazuje się bowiem, że alemtuzumab jest najbardziej skutecznym we wczesnej, głównie zapalnej fazie SM.

Zbadano również zastosowanie alemtuzumabu u 39 pacjentów z agresywną postacią RRMS⁽²⁴⁾. Badanie to przeprowadzono w trzech ośrodkach i trwało ono średnio 1,89 roku. Średni roczny wskaźnik wystąpienia nowego rzutu SM spadł z 2,48 przed badaniem do 0,19 po badaniu. W ciągu pierwszych 12 tygodni wystąpiło 29% udokumentowanych rzutów choroby. Średnie pogorszenie w skali EDSS wyniosło 0,36, a u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie powyżej 1 roku, tylko 0,15. Stan neurologiczny 83% badanych pacjentów uległ stabilizacji lub nieco się poprawił. Jedyne u 3 pacjentów obserwowano przejściowe nasilenie istniejących deficytów neurologicznych. Badanie to potwierdziło zmniejszenie liczby rzutów SM u pacjentów leczonych alemtuzumabem oraz dało nadzieję na skuteczne powstrzymanie postępu bardzo agresywnie przebiegającej postaci RRMS.

W chwili obecnej trwają dwa badania kliniczne III fazy z udziałem alemtuzumabu. Badanie CARE MS I porównuje stosowanie dwóch rocznych cykli dożylnych wlewów alemtuzumabu z podskórnym stosowaniem interferonu β -1a wśród pacjentów z postacią RRSM. Badanie CARE MS II z kolei ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch różnych dawek alemtuzumabu wśród pacjentów z postacią RRSM w porównaniu z podskórnym podawaniem interferonu β -1a. Do obu badań zakwalifikowano łącznie 1725 pacjentów z postacią RRSM, a wstępne wyniki badań są planowane na 2011 rok.

KLADRYBINA

Kladrybina to syntetyczna pochodna deoksyadenozyny (dA) będąca antagonistą purynowym. Jest ona wybiórczo cytotoksyczna w stosunku do komórek o względnie dużym stosunku kinazy deoksycytydynamowej do deoksynukleotydyazy w prawidłowych i nowotworowych limfocytach oraz monocytach. Wewnątrz komórki jest fosforylowana do 2-CdAMP, a następnie do 2-CdATP. Gromadząc się w komórkach o małej aktywności deoksynukleotydyazy, 2-CdATP wywołuje efekt cytotoksyczny. Wbudowuje się ona w łańcuchach DNA w miejsce dA i powoduje pęknięcia helisy DNA, co prowadzi do śmierci komórki. W komórkach o dużej aktywności deoksynukleotydyazy efekt cytotoksyczny osiągany jest przez zaburzenie metabolizmu komórki. W odróżnieniu od innych analogów purynowych kladrybina działa zarówno na populację proliferujących, jak i nieproliferujących limfocytów i monocytów, powodując zaburzenie syntezy i naprawy DNA. Po podaniu dożylnym wiąże się w około 20% z białkami osocza. Po podaniu podskórnym dostępność biologiczna kladrybiny jest porównywalna

z dostępnością po trwającym 2 godziny wlewie dożylnym, a po podaniu doustnym wynosi około 50%. Działania niepożądane to głównie mielotoksyczność, najsilniej wyrażona w pierwszym miesiącu leczenia i objawiająca się: leukopenią, limfocytopenią, rzadziej neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością (szczególnie mniej więcej 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia). Po podaniu kladrybiny dochodzi do zmniejszenia liczby limfocytów CD4, głównie w 4.-6. miesiącu leczenia, które utrzymuje się do 15. miesiąca po leczeniu, oraz do redukcji liczby limfocytów CD8, obserwowanej do 9. miesiąca po zakończeniu leczenia. Ponadto pojawia się zwiększone ryzyko potransfuzyjnej choroby „przeszczep przeciw biocy”. Konieczne jest wtedy stosowanie napromieniowanych komórkowych preparatów krwiopochodnych.

Od początku lat 90. przeprowadzono kilka badań klinicznych z kladrybiną, stosując dożylne dawki 0,07 lub 0,087 mg/kg m.c. Wstępne wyniki badań obejmujące chorych z postępującym SM były zachęcające ze względu na obserwowane spowolnienie postępu choroby. Niestety, szerzej zakrojone badania dotyczące zarówno pacjentów z rzutową, jak i postępującą postacią SM nie potwierdziły tych obserwacji⁽²⁵⁾. Mimo bardzo wyraźnego wpływu leku na aktywność choroby ocenianą badaniem MRI (zmniejszenie liczby nowych ognisk i ognisk wzmacniających się po podaniu kontrastu) nie udało się zaobserwować korzystnych efektów klinicznych⁽²⁵⁾.

Wczesne wyniki badań dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kladrybiny wśród pacjentów z przewlekłym postępującym SM opublikowano już w 1994 roku⁽²⁶⁾. Do tego badania włączono 51 pacjentów, którzy otrzymywali placebo lub kladrybinę w dawce 0,1 mg/kg m.c. przez 7 dni w miesiącu za pomocą pompy infuzyjnej przez założoną dożylną drogę centralną. Chorzy zakwalifikowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kladrybinę byli badani neurologicznie co miesiąc. Tylko 4% pacjentów leczonych tym lekiem wykazało pogorszenie o minimum 1 stopień w skali EDSS, podczas gdy w grupie placebo taki postęp obserwowano u 30% pacjentów. Ponadto kladrybina powodowała znaczną trombocytopenię u 14% chorych, a jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia wątroby⁽²⁶⁾. Analiza obrazów MRI mózgu nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną kladrybiną i placebo⁽²⁶⁾.

W innym badaniu klinicznym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek kladrybiny – 0,7 oraz 2,1 mg/kg m.c. – podawanych dożylnie przez 5 kolejnych dni co miesiąc. Cykle były 2- i 6-miesięczne⁽²⁷⁾. Oceniano 159 pacjentów, spośród których 70% miało postać wtórnie postępującą SM, a 30% postać pierwotnie postępującą. Chorzy ci byli co dwa miesiące oceniani w skalach EDSS oraz NSRS, a co pół roku analizowano zmiany w MRI mózgu. Badanie to nie uwidocznilo istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną kladrybiną i placebo w zakresie spowolnienia klinicznego postępu choroby mierzonego skalą EDSS i NSRS. Zarówno dawka 0,7 mg/kg m.c., jak i 2,1 mg/kg m.c. w znaczący sposób redukowały liczbę oraz objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po podaniu gadoliny. Kladrybina w dawce maksymalnej 2,1 mg/kg m.c. była ogólnie bezpieczna i dobrze tolerowana⁽²⁷⁾. Na tej samej grupie pacjentów prowadzono również badanie, w którym

porównywano zmianę objętości mózgu u chorych leczonych kładrybiną⁽²⁵⁾. Do pomiaru całkowitej objętości mózgowia wykorzystano obrazy MRI T1-zależne po podaniu kontrastu. Po rocznym okresie obserwacji w obu grupach pacjentów z przewlekłe postępującym SM odnotowano podobne zmniejszenie objętości parenchymy mózgu⁽²⁵⁾.

FINGOLIMOD (FTY 720)

Fingolimod (FTY 720) to lek immunosupresyjny, który działa poprzez receptor dla sfingozyny. Pełna nazwa chemiczna tego związku to: 2-amino-2-[2-(4-oktylofenylo)-etylo]-propan-1,3-diol. FTY 720 jest strukturalnym analogiem sfingozyny i jest fosforyzowany w komórce przez kinazę sfingozynową 2⁽²⁸⁾. Pod względem chemicznym jest podobny do myricyny, substancji będącej metabolitem grzybów *Isaria sinclairii*. Aktywacja receptora dla fosfatazy sfingozyny powoduje sekwestrację limfocytów w węzłach chłonnych, ograniczając w ten sposób ich napływ do ośrodkowego układu nerwowego. Najbardziej charakterystyczną cechą FTY 720 jest zmniejszenie liczby krążących we krwi obwodowej limfocytów⁽²⁸⁾.

FTY 720 okazał się wysoce skuteczny w eksperymentalnych modelach przeszczepów alograficznych oraz w takich chorobach, jak: autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie stawów czy nefropatia toczniowa. FTY 720 jest szybko konwertowany do postaci ufosforylowanej przez kinazę sfingozynową. Postać ufosforylowana jest głównym agonistą receptorów typu pierwszego SIP (*sphingosine 1-phosphate*), znajdujących się na limfocytach oraz hamuje migrację limfocytów do OUN. Wysoce prawdopodobne jest, że zmniejszenie liczby krążących we krwi limfocytów wynika z zahamowania SIP, dlatego też limfocyty nie mogą być uwalniane z wtórnych narządów limfatycznych i z grasicy do krwi.

Jednym z ciekawszych badań dotyczących potencjalnego wpływu FTY 720 na przebieg SM było badanie, którego wyniki opublikowano w 2006 roku⁽²⁹⁾. Do próby włączono 281 chorych z RRMS, 255 pacjentów ukończyło badanie. MRI mózgu wykonywano na początku badania oraz co miesiąc przez 6 kolejnych miesięcy. Pacjenci otrzymywali fingolimod lub placebo w dawce 1,25 lub 5,0 mg/dobę doustnie. Mediana liczby ognisk w OUN wzmacniających się po podaniu kontrastu była istotnie mniejsza w grupie otrzymującej fingolimod w dawce 1,25 mg/dobę (1 ognisko; $p < 0,001$) i w grupie otrzymującej fingolimod w dawce 5,0 mg/dobę (3 ogniska; $p = 0,006$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (5 ognisk). Liczba rzutów choroby w ciągu roku była największa w grupie leczonej placebo (0,77). Podawanie fingolimodu redukowało istotnie liczbę rzutów (do 0,35 dla dawki 1,25 mg/dobę; $p = 0,009$ i 0,36 dla dawki 5,0 mg/dobę; $p = 0,01$). Do najczęstszych efektów ubocznych leczenia należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, duszność, ból głowy, biegunka i nudności. W grupie leczonej fingolimodem częściej występowało bezobjawowe zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej we krwi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (10 vs 1%). U jednego pacjenta leczonego fingolimodem w dawce 5,0 mg/dobę rozwinęła się odwracalna encefalopatia⁽²⁹⁾.

W grupie pacjentów z SM otrzymujących fingolimod obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka rzutu choroby w porównaniu z grupą placebo (o około 50%). Czas do wystąpienia rzutu choroby był również znacznie wydłużony w grupie leczonej FTY 720. U 250 pacjentów przedłużono obserwację o 6 miesięcy, z czego 227 ją ukończyło (część pacjentów z grupy placebo włączono do grupy FTY 720). Po roku badania więcej niż 80% pacjentów otrzymujących FTY 720 nie miało nowych ognisk wzmacniających się w MRI, a u 79% nie odnotowano rzutu choroby⁽²⁹⁾.

Wszystkie te efekty są przypisywane zdolności FTY 720 do ograniczenia migracji komórek zapalnych do OUN poprzez sekwestrację limfocytów T i B w układzie limfatycznym⁽³⁰⁾. Receptory SIP są obecne na wszystkich typach komórek w OUN w warunkach fizjologicznych, ale również i patologicznych⁽³¹⁾. Komórki endotelialne w mózgu są zdolne do fosforylacji FTY 720 do jego aktywnej formy, która powoduje spadek przepuszczalności bariery krew-mózg^(32,33).

Zastosowanie FTY 720 może stanowić przełom w leczeniu pacjentów z postacią RRMS, ponieważ jest to terapia doustna, mało obciążająca chorego i stosowana jeden raz dziennie. FTY 720 powoduje stosunkowo niewielkie objawy niepożądane, są to głównie: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej jamy nosowo-gardłowej, zmęczenie oraz infekcje grypopodobne. U 16% pacjentów obserwowano podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej⁽²⁹⁾. Obecnie prowadzone są badania kliniczne III fazy tego leku.

TERYFLUNOMID

Teryflunomid, nazywany poprzednio A77 1726, jest aktywnym metabolitem leflunomidu – leku znanego pod nazwą Arava i stosowanego z powodzeniem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów⁽³⁴⁾. Leflunomid jest również skuteczny w eksperymentalnym autoimmunizacyjnym zapaleniu mózgu i rdzenia (EAE)^(35,36). Pełna systematyczna nazwa chemiczna tego leku to: (2Z)-2-cyjano-3-hydroksy-N-[4-(trifluorometylo)fenylo]-but-2-enamid. Teryflunomid jest lekiem immunomodulującym hamującym syntezę *de novo* pirymidyn poprzez blokowanie enzymu mitochondrialnego, dehydrogenazy dihydroorotanowej⁽³⁷⁾. Lek hamuje szybko dzielące się komórki, w tym aktywowane limfocyty T istotne dla rozwoju SM. Dowiedziono również, że teryflunomid blokuje czynnik transkrypcyjny NF- κ B oraz kinazę tyrozynową, ale tylko w wysokich dawkach nieprzydatnych w praktyce klinicznej⁽³⁸⁾.

Skuteczność terapii doustnej teryflunomidem była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym II fazy z podwójnie ślepą próbą⁽³⁹⁾. Stu siedemdziesięciu dziewięciu pacjentów z postacią RRMS lub z postacią wtórnie postępującą z rzutami otrzymywało teryflunomid doustnie w dwóch dawkach: 7 albo 14 mg dziennie lub placebo przez 36 tygodni. Stwierdzono wyraźne zmniejszenie liczby aktywnych ognisk w MRI mózgu w grupach leczonych obiema dawkami leku, a w przypadku większej dawki obserwowano również istotny efekt kliniczny tej terapii. Leczenie teryflunomidem było dobrze tolerowane i nie obserwowano poważnych efektów ubocznych.

Badania toksykologiczne na zwierzętach ujawniły potencjalne efekty teratogenne leflunomidu. Teryflunomid charakteryzuje się bardzo długim okresem półtrwania i bezpieczny dla rozwoju płodu poziom leku w osoczu obserwowano dopiero po dwóch latach od odstawienia leku.

W 2008 roku rozpoczęto wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem teryflunomidu w SM. Zostało ono zaplanowane na 108 tygodni. Oceniana jest monoterapia teryflunomidem w dawkach 7 i 14 mg (badanie TEMSO). Ponadto trwają badania leczenia złożonego: teryflunomidu z interferonem beta albo glatiramerem oraz badanie oceniające teryflunomid u pacjentów z CIS (*clinically isolated syndrome*).

LAKWINIMOD

Lakwinimod (ABR-215062) jest nowym immunomodulatorem będącym następcą linomidu. Lakwinimod wykazywał skuteczność terapeutyczną w doświadczalnych modelach wielu chorób autoimmunizacyjnych, takich jak: choroba Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca insulinozależna, toczeń układowy czy zespół Guillaina-Barrégo. Lakwinimod został do tej pory przetestowany w dwóch badaniach klinicznych II fazy i wydaje się skuteczny w ograniczeniu liczby aktywnych ognisk w OUN u chorych z SM^(40,41). Przy bezpośrednim porównaniu z linomidem lakwinimod jest około 20 razy skuteczniejszy w hamowaniu rozwoju EAE^(42,43). Najnowsze i najbardziej obiecujące badanie tego leku przeprowadzono ostatnio w 51 ośrodkach w 9 krajach. Autorzy tej pracy oceniali wpływ podawania lakwinimodu u pacjentów z RRMS na aktywność choroby ocenianą przy pomocy MRI. Kryterium włączenia do tego badania była obecność przynajmniej jednego rzutu choroby w ciągu ostatniego roku oraz obecność co najmniej jednego, wzmacniającego się po podaniu gadoliny ogniska w MRI mózgu. Po randomizacji 98 pacjentów przyjmowało doustnie lakwinimod w dawce 0,3 mg/dobę, 106 pacjentów w dawce 0,6 mg/dobę, a 102 pacjentów otrzymywało placebo. Okres obserwacji wyniósł 36 tygodni. Głównym analizowanym efektem końcowym tego badania była liczba ognisk wzmacniających się po podaniu gadoliny widocznych w MRI mózgu w 24., 28., 32. i 36. tygodniu leczenia. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo u pacjentów leczonych lakwinimodem w dawce 0,6 mg/dobę stwierdzono zmniejszenie liczby ognisk wzmacniających się średnio o około 40%. Nie stwierdzono, aby lakwinimod w dawce 0,3 mg/dobę był znacząco lepszy od placebo w redukcji liczby ognisk zapalnych stwierdzanych w MRI. Obydwie dawki leku były dobrze tolerowane. U części pacjentów stwierdzono przejściowe podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych (23,4% osób otrzymujących lakwinimod w dawce 0,3 mg/dobę, 33% osób otrzymujących lakwinimod w dawce 0,6 mg/dobę oraz 10,8% osób otrzymujących placebo). U jednego pacjenta leczonego lakwinimodem rozwinął się zespół Budda-Chiariego⁽⁴⁰⁾.

Trwają obecnie dwa wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy oceniające lakwinimod w SM: badanie ALLEGRO (assessment of oral laquinimod in preventing progression of multiple sclerosis) i BRAVO (benefit-risk assessment

of Avonex® and laquinimod). Ich wyniki są oczekiwane jeszcze w 2009 roku.

FUMARAN (BG00012)

Pochodna kwasu fumarowego BG00012 została opracowana w celu zredukowania działań niepożądanych estrów kwasu fumarowego pierwszej generacji stosowanych w leczeniu łuszczycy. Doustny fumaran wykazuje dwa mechanizmy działania u osób z SM: działanie neuroprotektoryjne i przeciwzapalne. Badania nad łuszczycą wykazały, że leczenie fumaranem może hamować obwodowe limfocyty CD4 i CD8 oraz przesuwać równowagę odpowiedzi immunologicznej na korzyść limfocytów Th2 – analogicznie do działania octanu glatirameru w SM.

Celem wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fumaranu u chorych z RRMS. W badaniu tym obserwowano 257 pacjentów w wieku od 18 do 55 lat. Sześćdziesięciu czterech chorych otrzymywało 120 mg fumaranu doustnie raz dziennie, kolejnych 64 pacjentów otrzymywało 120 mg fumaranu trzy razy dziennie. Ponadto 64 chorych przyjmowało 240 mg leku trzy razy dziennie, a placebo otrzymywało 65 chorych. Badanie trwało 24 tygodnie. Ocenianym parametrem była całkowita liczba ognisk w OUN wzmacniających się po podaniu gadoliny pod koniec 12., 16., 20. i 24. tygodnia obserwacji. Dodatkowo analizowano zsumowaną liczbę zmian wzmacniających się po podaniu gadoliny w okresie od 4. do 24. tygodnia obserwacji, nowe lub powiększające się hiperintensywne zmiany w obrazach T2-zależnych, nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych po ukończeniu 24. tygodnia badania oraz czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby⁽⁴⁴⁾.

Leczenie pochodną fumaranu w dawce 240 mg trzy razy dziennie doprowadziło do statystycznie znaczącego zmniejszenia całkowitej liczby ognisk wzmacniających się po podaniu gadoliny w MRI mózgu w okresie od 12. do 24. tygodnia – redukcja o 69%⁽⁴⁵⁾. BG00012 w porównaniu z placebo wydłużał ponadto czas do wystąpienia rzutu o 32%. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były: uderzenia gorąca, nudności, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła⁽⁴⁴⁾.

Niedawno rozpoczęto badania kliniczne trzeciej fazy z udziałem doustnej postaci fumaranu – badania DEFINE i CONFIRM. Do badania DEFINE włączono prawie 1000 osób z 27 krajów, a do badania CONFIRM około 1200 osób z 24 krajów. Kryteria włączenia do tych badań obejmowały: wiek 18-55 lat, 0-5 pkt w skali EDSS, rozpoznanie RRMS na podstawie kryteriów McDonald, przynajmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub zmiany wzmacniające się po podaniu gadoliny pojawiające się w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem. Badania te mają na celu oszacowanie bezpieczeństwa stosowania fumaranu, jego klinicznej skuteczności, a analiza wskaźnika transferu magnetyzacji MRI pozwoli odpowiedzieć na pytanie, czy efekt neuroprotektoryjny BG00012 jest niezależny od jego działania przeciwzapalnego. Jeśli badania DEFINE

i CONFIRM potwierdzą skuteczność redukcji rzutów SM dowiedzoną w badaniach klinicznych II fazy, lek ten ma duże szanse na rejestrację do stosowania we wczesnym etapie leczenia RRMS.

Przedstawione powyżej badania sugerują, że BG00012 należy do leków bezpiecznych i dobrze tolerowanych przez chorych z SM. Częstość infekcji we wszystkich grupach leczonych fumaranem była niska i nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z grupą placebo. Obserwowane objawy niepożądane stosowania BG00012 były najsilniej zaznaczone w pierwszych dwóch miesiącach leczenia⁽⁴⁴⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Rose J.W., Foley J., Carlson N.: Monoclonal antibody treatments for multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2008; 8: 419-426.
- Yednock T.A., Cannon C., Fritz L.C. i wsp.: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4\beta 1$ integrin. *Nature* 1992; 356: 63-66.
- Kivisäkk P., Healy B.C., Vigiotta V. i wsp.: Natalizumab treatment is associated with peripheral sequestration of proinflammatory T cells. *Neurology* 2009; 72: 1922-1930.
- Bayless K.J., Meininger G.A., Scholtz J.M., Davis G.E.: Osteopontin is a ligand for the $\alpha 4\beta 1$ integrin. *J. Cell Sci.* 1998; 111: 1165-1174.
- Davis L.S., Oppenheimer-Marks N., Bednarczyk J.L. i wsp.: Fibronectin promotes proliferation of naive and memory T cells by signaling through both the VLA-4 and VLA-5 integrin molecules. *J. Immunol.* 1990; 145: 785-793.
- Stüve O., Marra C.M., Jerome K.R. i wsp.: Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 743-747.
- Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. i wsp.: AFFIRM and SENTINEL Investigators: The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J. Neurol.* 2009; 256: 405-415.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i wsp.: AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899-910.
- Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. i wsp.: SENTINEL Investigators: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 911-923.
- Stüve O., Cravens P.D., Frohman E.M. i wsp.: Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009; 72: 396-401.
- Yousry T.A., Major E.O., Ryschewitsch C. i wsp.: Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 924-933.
- Baker D.E.: Natalizumab: overview of its pharmacology and safety. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2007; 7: 38-46.
- Hutchinson M.: Natalizumab: a new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007; 3: 259-268.
- Hawker K.: B-cell-targeted treatment for multiple sclerosis: mechanism of action and clinical data. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21 suppl. 1: S19-S25.
- Gürcan H.M., Keskin D.B., Stern J.N. i wsp.: A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9: 10-25.
- Bar-Or A., Calabresi P.A., Arnold D. i wsp.: Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 395-400.
- Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L. i wsp.: HERMES Trial Group: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 676-688.
- Stüve O., Leussink V.I., Fröhlich R. i wsp.: Long-term B-lymphocyte depletion with rituximab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 259-261.
- Jacob A., Weinshenker B.G., Violich I. i wsp.: Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1443-1448.
- Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A. i wsp.: Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-4840.
- CAMMS223 Trial Investigators; Coles A.J., Compston D.A., Selmaj K.W. i wsp.: Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1786-1801.
- Coles A.J., Wing M., Smith S. i wsp.: Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354: 1691-1695.
- Coles A., Deans J., Compston A.: Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 106: 270-274.
- Hirst C.L., Pace A., Pickersgill T.P. i wsp.: Campath 1-H treatment in patients with aggressive relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008; 255: 231-238.
- Filippi M., Rovaris M., Iannucci G. i wsp.: Whole brain volume changes in patients with progressive MS treated with cladribine. *Neurology* 2000; 55: 1714-1718.
- Sipe J.C., Romine J.S., Koziol J.A. i wsp.: Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 9-13.
- Rice G.P., Filippi M., Comi G.: Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology* 2000; 54: 1145-1155.
- Paugh S.W., Payne S.G., Barbour S.E. i wsp.: The immunosuppressant FTY720 is phosphorylated by sphingosine kinase type 2. *FEBS Lett.* 2003; 554: 189-193.
- Kappos L., Antel J., Comi G. i wsp.: FTY720 D2201 Study Group: Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1124-1140.
- Gräler M.H., Goetzl E.J.: The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors. *FASEB J.* 2004; 18: 551-553.
- Chun J., Weiner J.A., Fukushima N. i wsp.: Neurobiology of receptor-mediated lysophospholipid signaling. From the first lysophospholipid receptor to roles in nervous system function and development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 905: 110-117.
- Brinkmann V., Cyster J.G., Hla T.: FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1019-1025.
- Lee J.F., Zeng Q., Ozaki H. i wsp.: Dual roles of tight junction-associated protein, Zonula Occludens-1, in sphingosine 1-phosphate-mediated endothelial chemotaxis and barrier integrity. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 29190-29200.
- Herrmann M.L., Schleyerbach R., Kirschbaum B.J.: Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000; 47: 273-289.
- Korn T., Toyka K., Hartung H.P., Jung S.: Suppression of experimental autoimmune neuritis by leflunomide. *Brain* 2001; 124: 1791-1802.

36. Korn T., Magnus T., Toyka K., Jung S.: Modulation of effector cell functions in experimental autoimmune encephalomyelitis by leflunomide – mechanisms independent of pyrimidine depletion. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76: 950-960.
37. Cherwinski H.M., McCarley D., Schatzman R. i wsp.: The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272: 460-468.
38. Manna S.K., Aggarwal B.B.: Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor- κ B activation and gene expression. *J. Immunol.* 1999; 162: 2095-2102.
39. O'Connor P.W., Li D., Freedman M.S. i wsp.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group: A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894-900.
40. Comi G., Pulizzi A., Rovaris M. i wsp.; LAQ/5062 Study Group: Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085-2092.
41. Polman C., Barkhof F., Sandberg-Wollheim M. i wsp.; Laquinimod in Relapsing MS Study Group: Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005; 64: 987-991.
42. Brunmark C., Runström A., Ohlsson L. i wsp.: The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2002; 130: 163-172.
43. Yang J.S., Xu L.Y., Xiao B.G. i wsp.: Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats. *J. Neuroimmunol.* 2004; 156: 3-9.
44. Kappos L., Gold R., Miller D.H. i wsp.; BG-12 Phase IIb Study Investigators: Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463-1472.
45. ECTRIMS 2006. Abstracts of the 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. September 27-30, 2006, Madrid, Spain. *Mult. Scler.* 2006; 12 suppl. 1: S1-S228.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.