

Jacek Losy^{1,2}

Kiedy włączyć leczenie II linii w stwardnieniu rozsianym?

When should second-line treatment of multiple sclerosis be started?

¹ Zakład Neuroimmunologii Klinicznej, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Neuroimmunologicznych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 869 15 83, e-mail: jlosy@amp.edu.pl

Streszczenie

Celem leczenia stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej jest uzyskanie maksymalnego efektu klinicznego w postaci zmniejszenia liczby lub ustąpienia rzutów choroby i braku progresji niewydolności ruchowej przy minimalnej bądź zerowej aktywności obserwowanej w tomografii rezonansu magnetycznego. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej, tak aby udało się ograniczyć proces zapalno-autoimmunologiczny, prowadzący do zmian neurodegeneracyjnych. Istnieje szereg leków I linii, które stosuje się na początku choroby, takich jak interferon beta i octan glatirameru. Do tej grupy w ostatnim czasie zostały wprowadzone leki doustne, m.in. fumaran dimetylu i teriflunomid. Cechują się one dobrym profilem bezpieczeństwa i umiarkowaną skutecznością. W przypadku braku skuteczności leków I linii stosuje się leki II linii, np. natalizumab czy fingolimod. Poglądy na to, kiedy należy włączyć kurację lekami II linii i jakie substancje stosować, nieustannie ewoluują, a zalecenia niekiedy różnią się w zależności od kraju. Przykładem może być fingolimod – zaaprobowany przez European Medicines Agency jako lek II linii, podczas gdy Food and Drug Administration zaaprobowowała go jako lek I linii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Wybór konkretnego leku powinien uwzględniać aktywność choroby, skuteczność dotychczasowej terapii, współistniejące schorzenia oraz potencjalne objawy uboczne.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie, leki immunomodulacyjne

Abstract

The aim of relapsing-remitting multiple sclerosis therapy is to achieve the maximum clinical effect of reducing the number of or eliminating relapses of the disease and achieving the lack of progression of physical disability with a minimum or nonexistent disease activity observed in magnetic resonance imaging. Treatment should be started as soon as possible in order to limit the inflammatory and autoimmune process which leads to neurodegenerative lesions. There are a number of first-line medicines which are used at the beginning of the disease such as interferon beta and glatiramer acetate. Oral drugs have recently been introduced into this group such as dimethyl fumarate and teriflunomide, among others. They are characterised by a good safety profile and moderate efficacy. If first-line therapies turn out to be ineffective, second-line medicines are used such as, for example, natalizumab or fingolimod. The views on when second-line therapy should be started and what substances to use have been constantly evolving and the recommendations sometimes differ depending on the country. For instance, fingolimod was approved by the European Medicines Agency as a second-line therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis, while Food and Drug Administration approved it as a first-line therapy for this disease. When selecting a medicine one should take into account disease activity, the efficacy of the treatment used so far, comorbidities as well as potential side effects.

Key words: multiple sclerosis, therapy, immunomodulators

WPROWADZENIE

Stwardnienie rozсіяne (*multiple sclerosis*, MS) to przewlekła zapalno-demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Rozpoczyna się przeważnie między 20. a 40. rokiem życia pacjenta. U kobiet występuje około dwukrotnie częściej niż u mężczyzn – z wyjątkiem postaci pierwotnie postępującej, w której częstość u obu płci jest zbliżona. Rozwój choroby prowadzi do pogorszenia stanu neurologicznego i stanowi najczęstszą nieurazową przyczynę trwałego inwalidztwa u młodych osób.

U około 80% chorych stwardnienie rozсіяne ma od początku postać rzutowo-remisyjną (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS). Jej charakterystyczną cechą kliniczną jest występowanie pogorszeń i poprawy – rzutów choroby i stabilnego stanu neurologicznego w okresie remisji.

ALGORYTM POSTĘPOWANIA W RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI MS

W początkowym okresie RRMS proces zapalny dominuje nad procesem neurozwyrodnieniowym, więc stosowanie leków immunomodulujących (*disease-modifying therapy*, DMT) przynosi efekt kliniczny. Celami leczenia są: zmniejszenie liczby i ciężkości rzutów, redukcja aktywności radiologicznej w rezonansie magnetycznym, spowolnienie postępu niesprawności, poprawa jakości życia.

Optymalizacja terapii polega na zastosowaniu schematu eskalacyjnego lub indukcyjnego; służy to dopasowaniu leczenia do aktywności choroby. U pacjentów, u których kliniczna i radiologiczna aktywność MS jest nieduża, wprowadza się schemat eskalacyjny. Terapia rozpoczyna się od leków I linii, takich jak interferon beta (IFN β), octan glatirameru (*glatiramer acetate*, GA), fumaran dimetylu, względnie teriflunomid. Leki te cechują się dobrym profilem bezpieczeństwa i umiarkowaną skutecznością, istotnie zmniejszając wskaźnik rzutów choroby. W razie wystąpienia objawów niepożądanych można stosować je zamiennie.

W przypadku nieskuteczności leków I linii stosuje się leki II linii: natalizumab, fingolimod, ewentualnie alemtuzumab. Przez nieskuteczność należy rozumieć brak odpowiedzi na pełny, przynajmniej roczny cykl leczenia minimum jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby. O braku skuteczności można mówić wtedy, gdy u pacjenta wystąpią co najmniej jeden rzut choroby i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego albo co najmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2. Chorego niereagującego na leczenie można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną bądź zwiększoną częstością rzutów czy też rzutami cięższymi niż w poprzednim roku terapii (Dörr i Paul, 2015). Poglądy na to, kiedy należy włączać kurację lekami II linii i jakie leki stosować, nieustannie ewoluują, a zalecenia mogą się różnić w zależności od kraju. Przykładowo fingolimod został

zaaprobowany przez European Medicines Agency (EMA) jako lek II linii, podczas gdy Food and Drug Administration (FDA) zaaprobowowała go jako lek I linii w RRMS.

Z kolei w MS o agresywnym przebiegu – z częstymi rzutami i dużą aktywnością radiologiczną – stosuje się schemat indukcyjny. Polega on na podaniu jako leków I linii środków o silnym działaniu przeciwzapalnym/immunosupresyjnym, takich jak natalizumab, alemtuzumab, fingolimod. Następnie wprowadza się słabszy, ale bezpieczniejszy lek, np. IFN β lub GA (Le Page *et al.*, 2008). Leki I oraz II linii stosowane w schemacie eskalacyjnym, względnie indukcyjnym przedstawia tab. 1.

Wybór konkretnej terapii powinien uwzględniać aktywność choroby, współistniejące schorzenia, skuteczność dotychczasowego leczenia i potencjalne objawy uboczne.

CHARAKTERYSTYKA LEKÓW I LINII

Interferon beta

Interferon beta jest naturalnie występującą cytokiną, która hamuje replikację wirusów i działa immunomodulująco. W badaniach klinicznych potwierdzono, że IFN β zmniejsza częstość rzutów RRMS o około 30% i redukuje radiologiczną aktywność choroby – określaną na podstawie liczby i objętości zmian na obrazach T2 i liczby zmian po podaniu gadolinu (MSCRG Study, PRISMS, IFNB Multiple Sclerosis Study Group).

Wyróżnia się rekombinowane formy IFN β wytwarzane w komórkach ssaków (IFN β -1a z identyczną długością sekwencji aminokwasów jak w ludzkim IFN β) oraz w komórkach bakterii *Escherichia coli* (IFN β -1b, różniący się jednym aminokwasem i brakiem glikozylacji). IFN β -1b został wprowadzony do leczenia na podstawie wyników wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy, w którym brało udział 372 pacjentów z RRMS (IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). W badaniu tym wykazano wpływ IFN β -1b na zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby (o 34% przy dawce 8 MIU wobec grupy placebo), a także

	I linia	II linia
Postać rzutowo-remisyjna	IFN β -1a <i>i.m.</i> IFN β -1a <i>s.c.</i> IFN β -1a pegylowany IFN β -1b <i>s.c.</i> Octan glatirameru Fumaran dimetylu Teriflunomid	Natalizumab Fingolimod Alemtuzumab
Postać rzutowo-remisyjna o agresywnym przebiegu	Natalizumab Fingolimod Alemtuzumab	IFN β Octan glatirameru

Tab. 1. Algorytm postępowania w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego

na redukcję aktywności choroby w tomografii rezonansu magnetycznego (*nuclear magnetic resonance*, NMR) (liczba nowych zmian w T2 i zmian, które uległy powiększeniu) (Paty i Li, 1993). Terapia nie miała jednak istotnego wpływu na postęp niesprawności neurologicznej mierzony w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale). Dalsze badania wykazały, że IFN β -1b ogranicza powstawanie hipointensywnych ognisk T1, będących markerami uszkodzeń aksonalnych w MS (Filippi *et al.*, 2011). Badanie PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) objęło 560 pacjentów z RRMS. Stwierdzono, że podskórne podawanie IFN β -1a w dawce 44 μ g trzy razy dziennie skutkuje redukcją częstości rzutów o 32% oraz wolniejszym tempem przyrostu niesprawności niż w grupie otrzymującej placebo. IFN β -1a s.c. był również skuteczny pod względem redukcji radiologicznej aktywności choroby. Skuteczność IFN β -1a podawanego domięśniowo raz w tygodniu w dawce 30 μ g potwierdzono w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z udziałem 301 pacjentów (Jacobs *et al.*, 1996). Stwierdzono zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby o 31% w stosunku do grupy placebo i wpływ na postęp niepełnosprawności ruchowej.

Mechanizm działania

IFN β ma wielokierunkowe działanie. Przede wszystkim pobudza supresorowe limfocyty CD8+ i hamuje aktywność pomocniczych limfocytów CD4+, co ogranicza demielinizację pochodzenia zapalnego. Dodatkowo interferon hamuje indukcję limfocytów Th17, co ma kluczowe znaczenie w MS. Wpływ na wydzielanie cytokin (zmniejszenie stężenia IL-12 i IFN γ , zwiększenie stężenia IL-4 i IL10) oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) zmniejsza przepuszczalność bariery krew-mózg, a jednocześnie ogranicza migrację limfocytów T do OUN.

Dawkowanie

IFN β -1a podaje się w dawce 30 μ g domięśniowo raz w tygodniu lub 44 μ g podskórnie trzy razy w tygodniu. Z kolei IFN β -1b stosowany jest podskórnie w dawce 250 μ g co drugi dzień.

Działania niepożądane

Najczęściej występują objawy grypopodobne (gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni i stawów), utrzymujące się do kilkunastu godzin po iniekcji leku. W przypadku nasilonych objawów grypopodobnych wskazane jest profilaktyczne przyjmowanie acetaminofenu, ewentualnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W miejscu wstrzykiwania leku występują niekiedy objawy skórne: pokrzywka, rumień, zapalenie skóry z martwicą. Lek może także nasilać lub powodować depresję.

Stosowanie IFN β może prowadzić do powstawania przeciwciał neutralizujących (*neutralizing antibodies*, NAbs), które zmniejszają skuteczność leczenia. Czynnikiemami wpływającymi

na ich rozwój są: typ interferonu, droga podania, dawka, częstość stosowania i okres leczenia. NAbs tworzą się najczęściej w związku z podskórnym podawaniem IFN β -1a lub IFN β -1b. W przypadku domięśniowego podawania IFN β -1a w dawce 30 μ g raz w tygodniu NAbs powstają u zaledwie kilku procent pacjentów.

Octan glatirameru

Octan glatirameru jest kopolimerem złożonym z czterech aminokwasów: L-glutaminianu, L-lizyny, L-alaniny, L-tyrozyny. Skuteczność octanu glatirameru została potwierdzona w badaniu III fazy z udziałem 251 pacjentów z RRMS, które wykazało, że roczny wskaźnik rzutów w grupie leczonej tą substancją wynosił 0,59 w porównaniu z 0,84 w grupie placebo – redukcja o 29% (Johnson *et al.*, 1995). W kolejnym wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo wykazano, że w grupie leczonej octanem glatirameru wskaźnik częstości rzutów był o 33% niższy aniżeli w grupie przyjmującej placebo. Badanie udowodniło również wpływ octanu glatirameru na aktywność choroby w badaniach NMR (Comi *et al.*, 2001).

Mechanizm działania

Mechanizm działania octanu glatirameru nie jest w pełni poznany. Uważa się, że efekt immunomodulujący wynika z wpływu na aktywację limfocytów T (m.in. przez efekt kompetycyjny względem miejsc wiążących MHC typu II z białkiem zasadowym mieliny) i hamowanie ich proliferacji.

Octan glatirameru hamuje aktywację limfocytów Th1, ograniczając wydzielanie cytokin pozapalnych (np. IFN β), oraz indukuje limfocyty Th2 – wydzielające cytokiny przeciwzapalne (m.in. IL4, IL6, IL10) i produkujące czynniki neurotroficzne, takie jak BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego). Neuroprotektoryjne właściwości BDNF wpływają na przeżycie neuronów i wzrost komórek dendrytycznych, zmniejszając uszkodzenie aksonów. Potwierdzeniem tego działania może być ograniczenie tworzenia się zmian T1-hipointensywnych określanymi jako „T1 czarne dziury”, które wiążą się z nieodwracalnym pogorszeniem sprawności neurologicznej.

Dawkowanie

Octan glatirameru podaje się w dawce 20 mg raz dziennie w iniekcji podskórnej.

Działania niepożądane

Objawy uboczne to głównie miejscowe zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia: obrzęk, zaczerwienienie, naciek zapalny. Rzadko pojawiają się reakcje ogólnoustrojowe (duszność, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, dyskomfort w klatce piersiowej) – niegroźne i ustępujące po kilkunastu minutach.

Przeciwciała przeciwko octanowi glatirameru, które powstają u części pacjentów, nie mają istotnego wpływu na efekt terapeutyczny.

Fumaran dimetylu

Fumaran dimetylu (BG12) jest pochodną kwasu fumarowego, stosowanego w leczeniu łuszczycy. Przynosi także korzystne efekty w leczeniu MS.

Badanie III fazy DEFINE (Gold *et al.*, 2012) wykazało 48–53-procentowe (w zależności od dawki) zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby oraz istotny wpływ na redukcję progresji. Udowodniło ponadto wpływ leku na spadek liczby ognisk ulegających wzmocnieniu i ognisk T2 w mózgowiu.

Badanie CONFIRM (Fox *et al.*, 2012) potwierdziło wpływ BG-12 na redukcję wskaźnika rzutów (44–51%) oraz aktywność choroby ocenianą w badaniu NMR (zmniejszenie ognisk Gd+, T2, T1).

Mechanizm działania

Mechanizm działania fumaranu dimetylu związany jest z aktywacją czynnika transkrypcyjnego Nrf2 oraz efektem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym i neuroprotektoryjnym. Fumaran dimetylu powoduje przesunięcie profilu cytokin z Th1 do Th2, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji prozapalnych cytokin (TNF- α , IFN γ , Th17) i zwiększenia ekspresji cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5, IL-10).

Wskazania: RRMS jako lek I linii.

Dawkowanie

Fumaran dimetylu stosuje się doustnie w dawce 240 mg dwa razy dziennie.

Działania niepożądane

Mogą występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaczerwienienie twarzy i ból głowy, obserwowane najczęściej w pierwszym miesiącu leczenia. Istnieje konieczność stałej obserwacji liczby leukocytów i limfocytów we krwi – z uwagi na redukcję ich liczby w trakcie terapii i możliwość rozwoju wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność leku i korzystny profil bezpieczeństwa.

Teriflunomid

Teriflunomid jest aktywnym metabolitem leflunomidu o właściwościach przeciwzapalnych (wykorzystywanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów). Badanie III fazy TEMSO, przeprowadzone na 1088 pacjentach z MS, oprócz wpływu na aktywność choroby w obrazach rezonansu magnetycznego wykazało wpływ na spadek częstości rzutów o 31% w porównaniu z grupą placebo oraz – w dawce 14 mg na dobę – zmniejszenie ryzyka progresji niewydolności ruchowej o 30% (O'Connor *et al.*, 2011). W kolejnym

badaniu fazy III (TOWER) teriflunomid w dawkach 7 mg na dobę i 14 mg na dobę redukował wskaźnik rzutów choroby odpowiednio o 22,3 i 35,3%, a w dawce 14 mg na dobę dodatkowo zmniejszał ryzyko progresji niewydolności ruchowej o 31% (Confavreux *et al.*, 2014).

Mechanizm działania

Teriflunomid to aktywny metabolit leflunomidu oraz inhibitor syntezy pirymidyn (przez wpływ na dehydrogenazę dihydroorotanową – DHODH). Hamuje proliferację limfocytów T i B, zmniejsza syntezę cytokin prozapalnych i hamuje interakcje limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen.

Wskazania: RRMS jako lek I linii.

Dawkowanie

Teriflunomid przyjmuje się doustnie w dawce 14 mg raz dziennie.

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych należą: wzrost aktywności enzymów wątrobowych, łysienie, nudności, biegunka, parestezje, ból stawów, ból głowy, leukopenia.

CHARAKTERYSTYKA LEKÓW II LINII

Natalizumab

Natalizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z integryną $\alpha 4\beta 1$ (*very late antigen-4*, VLA-4), która jest częścią adhezyjną na powierzchni limfocytów i monocytów. Wynika z tego wielokierunkowe działanie immunomodulujące, polegające m.in. na utrudnieniu przemieszczania aktywowanych limfocytów T do OUN.

Dowodów na skuteczność natalizumabu w terapii RRMS dostarczyły badania AFFIRM i SENTINEL. W pierwszym z nich, w którym leczono 942 pacjentów, wykazano zmniejszenie ryzyka progresji niesprawności o 42% u osób leczonych natalizumabem – w porównaniu z grupą przyjmującą placebo – w ciągu dwóch lat (Polman *et al.*, 2006). Jednocześnie terapia spowodowała zmniejszenie liczby rzutów MS o dwie trzecie w stosunku do grupy placebo. W badaniu SENTINEL (1171 chorych) wykazano skuteczność terapii łączonej natalizumabem oraz IFN β -1a w redukcji częstości rzutów i postępu niewydolności ruchowej (Rudick *et al.*, 2006).

Mechanizm działania

Proces zapalny związany z demielinizacją i utratą aksonów wynika głównie z infiltracji leukocytów i monocytów. Proces ten zachodzi za sprawą ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni limfocytów i monocytów pod wpływem prozapalnych cytokin. Do takich cząsteczek należy integryna $\alpha 4\beta 1$, której głównym ligandem jest VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) na powierzchni śródbłonna naczyń mózgu i rdzenia kręgowego.

Natalizumab, wiążąc się z integrzyną $\alpha 4\beta 1$, blokuje wiązanie z VCAM1 na śródbłonku naczyń, co zmniejsza proces zapalny za sprawą ograniczenia migracji limfocytów przez barierę krew–mózg.

Wskazania: lek II linii w przypadku braku skuteczności terapii I linii oraz w agresywnej postaci MS jako lek I linii.

Dawkowanie

Natalizumab stosuje się w dawce 300 mg dożylnie we wlewie kroplowym 100 ml 0,9% NaCl co cztery tygodnie.

Działania niepożądane

Natalizumab jest lekiem względnie dobrze tolerowanym. U pacjentów obserwowano m.in. nieznacznie zwiększone ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych i układu moczowego, rzadkie reakcje nadwrażliwości czy uszkodzenia wątroby.

Terapia natalizumabem zwiększa ryzyko PML, spowodowanej reaktywacją endogennych wirusów JC. Do czynników ryzyka PML u pacjentów przyjmujących omawiany lek należą: czas trwania kuracji (ponad dwa lata), wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Kiedy pojawia się podejrzenie PML, trzeba przeprowadzić diagnostykę różnicową za pomocą badania NMR i badania płynu mózgowo-rdzeniowego (wykazanie JCV-DNA). W przypadku obecności przeciwciał przeciwko wirusowi JC nie zaleca się stosowania natalizumabu.

Okresy karencji

U pacjentów leczonych IFN β lub octanem glatirameru wymagane jest, aby wszystkie zaburzenia związane z układem odpornościowym uległy normalizacji przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. U chorych leczonych fingolimodem należy uwzględnić okres utrzymywania się biologicznych efektów terapii. Trwa on do trzech miesięcy, później liczba leukocytów się normalizuje. W przypadku pacjentów leczonych azatiopryną, metotreksatem lub mitoksantronem zaleca się odczekanie okresu połowicznej eliminacji leku z organizmu. Okres ten trwa od trzech (azatiopryna, metotreksat) do sześciu miesięcy (mitoksantron) przed wprowadzeniem terapii natalizumabem.

Fingolimod

Fingolimod (FTY720) jest syntetycznym analogiem 1fosforanu sfingozyny (S1P). Badania FREEDOMS i TRANSFORMS potwierdziły skuteczność leczenia fingolimodem w RRMS. Badanie III fazy TRANSFORMS wykazało, że fingolimod istotnie zmniejszał wskaźnik rzutów choroby (52% przy dawce 0,5 mg oraz 38% przy dawce 1,25 mg) w stosunku do podawanego domięśniowo IFN β -1a (Cohen *et al.*, 2010). U pacjentów leczonych fingolimodem rezonans magnetyczny wykazywał znacząco mniej nowych ognisk T2 i ognisk T1 ulegających wzmocnieniu gadolinowemu niż w grupie przyjmującej IFN β -1a.

W badaniu FREEDOMS fingolimod w dawce 0,5 mg i 1,25 mg zmniejszał częstość rzutów choroby odpowiednio o 54% i 60% w stosunku do grupy placebo, a także istotnie redukowało ryzyko progresji choroby w ciągu 24 miesięcy (Kappos *et al.*, 2010). Wywierał także korzystny wpływ na parametry MRI mózgu (liczbę ognisk T2, T1 Gd+, zanik mózgu). Badanie FREEDOMS II potwierdziło wpływ fingolimodu na zmniejszenie częstości rzutów choroby i wykazało redukcję stopnia zmian zanikowych w mózgu (Calabresi *et al.*, 2014).

Mechanizm działania

Fingolimod jest syntetycznym analogiem fosforanu sfingozyny (S1P), który powoduje odwracalną sekwestrację limfocytów w węzłach chłonnych. Prowadzi to do zmniejszenia liczby limfocytów CD4+, CD8+ i limfocytów Th17, napływu limfocytów do OUN oraz procesu zapalnego. Łącząc się z receptorami S1P w OUN, fingolimod działa neuroprotekccyjnie (Chun i Hartung, 2010).

Wskazania: lek II linii w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii. Lek I linii w agresywnych postaciach choroby.

Działania niepożądane

Najczęstsze objawy niepożądane związane ze stosowaniem fingolimodu to infekcje wirusowe, uogólnione zmęczenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, limfopenia, podwyższenie wartości enzymów wątrobowych. Stwierdzano także bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy I i II stopnia, obrzęk płamki żółtej (Fazekas, 2012).

Okresy karencji

U pacjentów, którzy byli leczeni IFN β lub octanem glatirameru, terapię fingolimodem można rozpocząć na podstawie kryteriów włączenia. Chorzy przyjmujący wcześniej natalizumab powinni mieć przynajmniej ośmiotygodniową przerwę. U osób leczonych azatiopryną, mitoksantronem, metotreksatem, fumaranem dimetylu, teriflunomidem należy zachować przerwę trwającą 3–6 miesięcy.

Alemtuzumab

Alemtuzumab (CAMPATH-1H) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z antygenem CD52 na powierzchni limfocytów T i B, monocytów, komórek NK (*natural killers*) oraz makrofagów (Gensicke *et al.*, 2012). Skuteczność leczenia RRMS za pomocą alemtuzumabu oceniono w dwóch badaniach III fazy (CARE-MS I, CARE-MS II). W obu badaniach wykazano zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów (55% i 49%), a w CARE-MS II – zmniejszenie ryzyka narastania niesprawności w porównaniu z INF β -1a (44 μ g podskórnie trzy razy w tygodniu) (Cohen *et al.*, 2012; Coles *et al.*, 2012).

Mechanizm działania

Mechanizm działania alemtuzumabu wiąże się przede wszystkim z jego wpływem na populacje limfocytów.

Za sprawą alemtuzumabu spada liczba limfocytów T i B w krwiobiegu. Najniższa liczebność tych komórek występuje po miesiącu od zakończeniu leczenia. W miarę upływu czasu dochodzi do repopulacji limfocytów (szybciej limfocytów B niż T). U około 40% pacjentów całkowita liczba limfocytów osiąga dolną granicę normy w ciągu 6 miesięcy po każdym kursie leczenia, a u 80% – w ciągu 12 miesięcy. Alemtuzumab może wywierać także wpływ neuroprotekcyny (przez stymulację uwalniania czynników neurotroficznych).

Wskazania: RRMS (I linia w rekomendacji EMA, III linia w rekomendacji FDA). Stosowany jako lek II linii w przypadku wcześniejszej nieskuteczności terapeutycznej oraz jako lek I linii w agresywnej postaci choroby.

Dawkowanie

Alemtuzumab podaje się dożylnie w dawce 12 mg na dobę przez pięć dni, a następnie, po 12 miesiącach, w tej samej dawce przez trzy dni.

Działania niepożądane

Po infuzji alemtuzumabu mogą wystąpić: gorączka, ból głowy, wysypka, nudności. Zapobieganie tym objawom polega na podawaniu metyloprednizolonu (dożylnie), leków przeciwhistaminowych lub analgetyków.

Główne efekty uboczne to wtórna autoimmunizacja, najczęściej zapalenie tarczycy (choroba Gravesa–Basedowa), immunologiczna płamica małopłytkowa, nefropatia (zespół Goodpasture'a), anemia hemolityczna, autoimmunologiczna neutropenia. Istnieje podwyższone ryzyko rozwoju infekcji oraz chorób nowotworowych.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

Calabresi PA, Radue EW, Goodin D *et al.*: Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–556.

Chun J, Hartung HP: Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 91–101.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G *et al.*; TRANSFORMS Study Group: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL *et al.*; CARE-MS I investigators: Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL *et al.*; CAREMS II investigators: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol* 2001; 49: 290–297.

Confavreux C, O'Connor P, Comi G *et al.*; TOWER Trial Group: Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 13: 247–256.

Dörr J, Paul F: The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17: 354.

Fazekas F, Berger T, Fabjan TH *et al.*: Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 354–366.

Filippi M, Rocca MA, Camesasca F *et al.*: Interferon β -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology* 2011; 76: 1222–1228.

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT *et al.*; CONFIRM Study Investigators: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.

Gensicke H, Leppert D, Yaldizli Ö *et al.*: Monoclonal antibodies and recombinant immunoglobulins for the treatment of multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2012; 26: 11–37.

Gold R, Kappos L, Arnold DL *et al.*; DEFINE Study Investigators: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–1107.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA *et al.*: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA *et al.*: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P *et al.*; FREEDOMS Study Group: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.

Le Page E, Leray E, Taurin G *et al.*: Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 52–56.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C *et al.*; TEMSO Trial Group: Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.

Paty DW, Li DK: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 662–667.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.*; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.

PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.*; SENTINEL Investigators: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923.