

Nowe perspektywy leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego

New outlook for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis

Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek
Adres do korespondencji: Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, tel.: +48 17 866 45 06, e-mail: m-lenkan@wp.pl

Streszczenie Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym przyczynie i zmiennym przebiegu. W około 85% przypadków najpierw występuje postać rzutowo-remisyjna, która po pewnym czasie (różniącym się w zależności od pacjenta) przechodzi w postać wtórnie postępującą ze stałą progresją niesprawności, niekiedy z początkowo zachowaną aktywnością rzutową i rezonansową choroby. Możliwości leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego są ograniczone. Na podstawie wyników badania Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study do leczenia tej postaci choroby zarejestrowany został mitoksantron. Ponadto w Europie rejestrację uzyskały interferon beta-1b oraz interferon beta-1a podawany podskórnie. Udowodniono wpływ tych leków na hamowanie progresji niesprawności (interferon beta-1b, mitoksantron) oraz spadek rocznego wskaźnika rzutów (interferon beta-1b, interferon beta-1a, mitoksantron) i liczby nowych ognisk w obrazach rezonansu magnetycznego (interferon beta-1a, interferon beta-1b). Badanie North American Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS nie wykazało wpływu terapii interferonem beta-1b na hamowanie postępu niesprawności, więc nie uzyskał on rejestracji do leczenia tej postaci stwardnienia rozsianego w Stanach Zjednoczonych. Największe korzyści z terapii modyfikującej przebieg postępującej postaci choroby odnoszą pacjenci młodszy, chorujący krócej, z zachowaną aktywnością rzutową i szybko narastającą niesprawnością.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, immunosupresja, mitoksantron, interferon beta-1a, interferon beta-1b

Abstract Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system which has an unknown origin and variable course. In about 85% of cases it starts as the relapsing-remitting form that, in different periods of time depending on the patient, turns into the secondary progressive form with constant progression of disability, sometimes with preserved relapse and magnetic resonance imaging activity at the beginning. The treatment options for the secondary progressive form of multiple sclerosis are still limited. Based on the results of Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study, mitoxantrone has been registered for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. In addition, the drugs that have received registration in Europe are interferon beta-1b and interferon beta-1a given subcutaneously. These drugs have a proven effect in slowing the progression of disability (interferon beta-1b, mitoxantrone) as well as reducing the annualised relapse rate (interferon beta-1b, interferon beta-1a, mitoxantrone) and the number of new outbreaks in magnetic resonance imaging (interferon beta-1a, interferon beta-1b). The study of North American Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS showed no effect of the therapy with interferon beta-1b on the inhibition of disability progression and as a result, the drug has not obtained registration for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis in the United States. The patients who benefit most from the therapy which modifies the course of the progressive form of multiple sclerosis are younger, with a shorter history of the disease, preserved relapse activity and rapidly increasing disability.

Key words: multiple sclerosis, immunosuppression, mitoxantrone, interferon beta-1a, interferon beta-1b

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym przyczynie. Rozpoczyna się zwykle między 20. a 40. rokiem życia i stanowi jedną z najczęstszych przyczyn inwalidztwa w tej grupie wiekowej. Większość chorych to kobiety. Patomechanizm obejmuje aktywność zapalną, demielinizację, uszkodzenie oligodendrocytów i neurodegenerację z nieodwracalną utratą komórek istoty białej i szarej. W około 85% przypadków najpierw występuje postać rzutowo-remisyjna (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), która po pewnym czasie (różniącym się w zależności od pacjenta) przechodzi w postać wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z systematycznym narastaniem niesprawności. W początkowym okresie obserwuje się niekiedy rzuty choroby i aktywność w badaniu rezonansowym, dominuje jednak systematyczna progresja. Z kolei postać pierwotnie postępująca (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) cechuje się systematycznym narastaniem niesprawności od początku choroby, najczęściej bez nakładających się rzutów (Riley i Tulliman, 2010).

Nadrzędnym celem leczenia modyfikującego przebieg postępującego MS powinno być spowalnianie progresji niesprawności. Obecnie do leczenia SPMS zarejestrowane są trzy preparaty: mitoksantron – w Europie i Stanach Zjednoczonych (U.S. Food and Drug Administration), interferon beta-1b oraz interferon beta-1a podawany podskórnie – w Europie (European Medicines Agency, Betaferon. Interferon beta-1b; Rebif. Interferon beta-1a).

MITOKSANTRON

Mitoksantron jest lekiem zaakceptowanym przez Food and Drug Administration (FDA) i European Medicines Agency (EMA) do leczenia pacjentów z SPMS. Należy do cytostatyków z grupy antracenodionów. Ma udowodnione działanie immunosupresyjne oraz immunomodulacyjne. Hamuje proliferację limfocytów T, B i makrofagów (działanie immunosupresyjne) oraz aktywację limfocytów T pomocniczych, a jednocześnie aktywuje limfocyty T supresorowe. Stymuluje apoptozę komórek prezentujących antygeny i limfocytów B, a także zmniejsza wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor*, TNF), interleukina 2, interferon γ , i zwiększa produkcję interleukiny 10 – cytokiny przeciwzapalnej produkowanej przez makrofagi (Martinelli Boneschi *et al.*, 2013).

Efekty stosowania mitoksantronu u chorych z MS oceniało w wieloośrodkowym badaniu MIMS (Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study). Było to badanie randomizowane, z podwójnie ślepej próbą, kontrolowane placebo. Uczestniczyło w nim 194 pacjentów z SPMS (ze stałym narastaniem inwalidztwa z rzutami bądź bez nich) lub pogarszającym się RRMS (ze stopniowym pogarszaniem się sprawności fizycznej z powodu rzutów). Do badania zostali zakwalifikowani

chorzy w wieku 18–55 lat, z punktacją w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (Expanded Disability Status Scale, EDSS) między 3 a 6, u których w ostatnich 18 miesiącach obserwowano pogorszenie sprawności o minimum 1 punkt. Kryteriami wykluczającymi były: rzut choroby i/lub podanie sterydów w ciągu 8 tygodni przed kwalifikacją do badania, leczenie w przeszłości interferonem beta, octanem glatirameru, lekami immunosupresyjnymi albo napromienianiem, niewydolność krążenia z frakcją wyrzutową lewej komory <50%, liczba leukocytów <4000/mm³, neutrofilów <2000/mm³, płytek krwi <100 000/mm³. Chorzy zostali podzieleni na trzy grupy i przez dwa lata otrzymywali co trzy miesiące mitoksantron w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała, mitoksantron w dawce 5 mg/m² powierzchni ciała lub placebo.

Analiza wyników ujawniła, że stosowanie mitoksantronu w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała było korzystne w porównaniu z placebo. U osób leczonych mitoksantronem uzyskano dłuższy czas do wystąpienia pierwszego rzutu (średnio >24 miesiące *vs* 14 miesięcy, $p = 0,0004$), zahamowanie postępu niesprawności ruchowej (wzrost EDSS o 1 punkt u mniejszej liczby chorych, 8% *vs* 25%, $p = 0,013$) oraz zmniejszenie liczby rzutów w pierwszym (0,42 *vs* 1,15, $p < 0,0001$) i drugim roku obserwacji (0,27 *vs* 0,85; $p = 0,0001$). W grupie otrzymującej lek odnotowano mniejszy odsetek chorych z pogorszeniem jakości życia (42% *vs* 64%, $p = 0,012$) oraz nieistotną statystycznie redukcję liczby zmian aktywnych i widocznych w sekwencji T2 w rezonansie magnetycznym (Hartung *et al.*, 2002). Podsumowując: badanie wykazało korzystny wpływ mitoksantronu przede wszystkim na stabilizację obrazu klinicznego choroby. Wyniki stały się podstawą do zarejestrowania tej substancji do leczenia SPMS, chociaż w badaniu rejestracyjnym nie przeprowadzono oddzielnej analizy dla SPMS (Hartung *et al.*, 2002; Rommer i Stüve, 2013).

Mitoksantron stosuje się u pacjentów z SPMS, których wynik w skali EDSS wynosi od 3 do 6 punktów włącznie. Drugim wskazaniem jest eskalacja terapii u pacjentów z agresywną postacią RRMS, gdy terapia immunomodulująca okazała się nieskuteczna lub nietolerowana przez chorego. Leku nie wolno podawać przy nadwrażliwości na mitoksantron bądź jedną z substancji pomocniczych oraz w czasie ciąży i karmienia piersią. Jest przeciwwskazany przy ciężkich nawracających infekcjach bakteryjnych albo wirusowych, u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) o wartości <50%, z przebytą bądź trwającą terapią lekami kardiotozycznymi, a także po naświetlaniu śródpiersia. Nie może być również podawany chorym z neutropenią (<1500 komórek/mm³) oraz ciężką niewydolnością wątroby lub nerek. Zaleca się stosowanie dawek 8–12 mg/m² powierzchni ciała co trzy miesiące, do osiągnięcia łącznej dawki 100–120 mg/m². Maksymalna dawka życiowa, której nie wolno przekroczyć, wynosi 140 mg/m². W leczeniu MS stosuje się zazwyczaj niższe dawki. Kiedy zachodzi konieczność podania dawki całkowitej >90 mg/m² powierzchni ciała, każdy przypadek

należy rozważyć indywidualnie, z uwzględnieniem korzyści i objawów niepożądanych.

Przed rozpoczęciem leczenia trzeba wykonać: badanie ogólnointernistyczne, podstawowe badania biochemiczne, rentgenogram klatki piersiowej (w celu wykluczenia przewlekłych chorób zakaźnych) i ewentualnie badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Konieczne są również określenie punktacji w EDSS i wykonanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) głowy. Powinna zostać przeprowadzona ocena kardiologiczna, włącznie z elektrokardiogramem (EKG) i badaniem echokardiograficznym serca (ECHO) z oceną LVEF. Przed każdą infuzją należy ocenić stan neurologiczny (EDSS) i wykonać badania: analizę moczu, CRP, ECHO, EKG.

Ponieważ mitoksantron jest lekiem immunosupresyjnym, jego stosowanie niesie ze sobą ryzyko licznych działań niepożądanych. Do najczęstszych należą nudności, wymioty, łysienie, zaburzenia miesiączkowania i przejściowa supresja szpiku kostnego z leukopenią i trombocytopenią, co zwiększa podatność na infekcje, głównie układu moczowego (Martinelli Boneschi *et al.*, 2013). Powikłaniem odległym jest kardiotoksyczność – zależna od dawki, znacznie wzrastająca po przekroczeniu 100 mg/m² powierzchni ciała. Zdarzają się jednak przypadki uszkodzenia serca przy niskiej całkowitej dawce leku, a także po kilku latach od zakończenia terapii mitoksantronem (Avasarala *et al.*, 2003; Fleischer *et al.*, 2014). Drugim poważnym odległym powikłaniem jest ostra białaczka szpikowa, stwierdzana u <1% leczonych. Występowanie białaczki zależy od dawki leku i wzrasta po przekroczeniu 60 mg/m² powierzchni ciała. To powikłanie może pojawić się po zakończeniu leczenia (Martinelli Boneschi *et al.*, 2013; Riley i Tulliman, 2010).

INTERFERON BETA-1b

W Europie interferon beta-1b zarejestrowano do leczenia SPMS na podstawie wyników wieloośrodkowego randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanego placebo: European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS (European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS, 1998). Badanie objęło 718 pacjentów: 360 otrzymywało IFN β -1b, a 358 – placebo. Obserwacja kliniczna trwała trzy lata. W grupie chorych przyjmujących interferon w porównaniu z grupą placebo uzyskano zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów choroby o około 30% (IFN β -1b 0,44 vs placebo 0,64, $p = 0,002$). Ponadto w MRI stwierdzono mniejszą o 5% objętość ognisk w T2 oraz spadek liczby nowych ognisk wzmacniających się po kontraście: po 1–6 miesiącach o 65% ($p < 0,0001$), po 19–24 miesiącach o 78% ($p = 0,0008$). Mniejszy był również odsetek chorych z potwierdzoną trzymiesięczną progresją niewydolności ruchowej (38,9% vs 49,7% w grupie placebo, $p = 0,0008$).

Z kolei amerykańskie wieloośrodkowe randomizowane badanie North American Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS, opublikowane w 2004 roku,

trwało trzy lata i objęło 939 osób z EDSS 3,5–6, którym co drugi dzień podawano podskórnie placebo bądź IFN β -1b (w dawce 250 μ g lub 160 μ g/m² powierzchni ciała) (Panitch *et al.*, 2004). Analiza wyników nie wykazała korzystnego wpływu terapii interferonem na zahamowanie postępu niewydolności ruchowej ocenianej w skali EDSS (osoby otrzymujące IFN β -1b niezależnie od dawki vs placebo, $p = 0,71$; otrzymujący IFN β -1b 250 μ g vs placebo, $p = 0,61$; otrzymujący IFN β -1b 160 μ g/m² vs placebo, $p = 0,26$). Badanie potwierdziło natomiast, podobnie jak to europejskie, korzystny wpływ leku w grupie przyjmującej IFN β -1b 250 μ g na zmniejszenie liczby rzutów ($p = 0,010$; odsetek chorych wolnych od rzutów: IFN β -1b 250 μ g 62% vs placebo 71%, $p = 0,018$). Terapia przyczyniała się również do spadku liczby zmian w sekwencji T2 w MRI (IFN β -1b 0,4% vs placebo 10,9%, $p = 0,0001$) i redukcji zmian aktywnych po podaniu kontrastu o około 71% w porównaniu z placebo ($p < 0,001$).

Kryteria włączenia do obu powyższych badań były podobne: chorzy z EDSS 3,0–6,5 pkt, minimum jeden rzut w ostatnich dwóch latach, wzrost niesprawności >1 w skali EDSS w okresie 24 miesięcy. Rozbieżność wyników jest tłumaczona faktem, że w badaniu europejskim było więcej pacjentów młodszych, krócej chorujących i z większą aktywnością rzutową (Kappos *et al.*, 2004; Rommer i Stüve, 2013).

INTERFERON BETA-1a

Lek ten jest zarejestrowany w Europie do leczenia SPMS (European Medicines Agency, Rebif. Interferon beta-1a). W badaniu SPECTRIMS (Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS) 618 chorych otrzymywało IFN β -1a w dawkach 22 μ g lub 44 μ g bądź placebo – podskórnie, trzy razy w tygodniu, przez trzy lata (Rommer i Stüve, 2013). Wyniki były następujące: IFN β -1a podawany podskórnie, podobnie jak IFN β -1b, korzystnie wpływał na redukcję rocznego wskaźnika rzutów (33%). W grupie otrzymującej IFN β -1a w dawce 22 μ g obserwowano zmniejszenie średniej liczby ognisk w T2 o 70%, a w grupie otrzymującej IFN β -1a w dawce 44 μ g redukcja wynosiła 75% vs placebo ($p < 0,0001$). Zmniejszyła się też średnia liczba zmian aktywnych w MRI – o 78% w grupie przyjmującej lek w dawce 22 μ g i o 89% w grupie przyjmującej go w dawce 44 μ g vs placebo ($p = 0,005$), z wyraźnie zaznaczoną różnicą między stosowanymi dawkami ($p = 0,009$). Wpływ terapii na zmniejszenie zmian w MRI był większy u chorych, którzy przebyli rzut w ciągu ostatnich dwóch lat. Badanie nie potwierdziło natomiast wpływu leczenia na niesprawność ocenianą w skali EDSS [Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, 2001].

Pacjenci młodszy, chorujący krócej, z zachowaną aktywnością rzutową i rezonansową choroby, czyli z postacią wtórnie postępującą aktywną MS (Lublin *et al.*, 2014), mogą odnieść największą korzyść z terapii zarówno IFN β -1b, jak i IFN β -1a s.c. U tych chorych, oprócz procesu neurodegeneracyjnego,

wciąż przebiega bowiem proces zapalny, przeciwko któremu jest skierowane działanie immunomodulujące interferonu. IFN β -1b i IFN β -1a nie są niestety refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) do leczenia SPMS w Polsce.

INNE LEKI

Cyklofosfamid, często stosowany w chorobach autoimmunologicznych, nie jest lekiem zarejestrowanym do leczenia MS. Nie przeprowadzono dotąd wieloośrodkowych kontrolowanych badań klinicznych, a doniesienia o przyjmowaniu cyklofosfamidu przez pacjentów z MS nie określiły jednoznacznie jego pozytywnego wpływu na przebieg choroby. Ponadto lek cechuje się znaczną toksycznością. Powoduje supresję układu krwiotwórczego, łysienie, zaburzenia miesiączkowania i krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego oraz zwiększa ryzyko nowotworów (białaczki, raka pęcherza moczowego). W związku z powyższym leczenie cyklofosfamidem jest traktowane jako terapia ratunkowa, m.in. u chorych nieodpowiadających na dotychczasową terapię i tych, u których dochodzi do gwałtownego pogorszenia stanu neurologicznego. Lek może być również stosowany jako kontynuacja leczenia immunosupresyjnego u osób, które dobrze odpowiedziały na leczenie mitoksantronem, ale przyjęły już dopuszczalną dawkę życiową. Cyklofosfamid podawany jest raz w miesiącu w dawce 500–700 mg/m² powierzchni ciała dożylnie. Jego stosowanie wymaga regularnego monitorowania morfologii krwi, transaminaz i badania ogólnego moczu (Perini *et al.*, 2007; Rommer i Stüve, 2013; Zephir *et al.*, 2004).

Podejmuje się także próby leczenia chorych z SPMS innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, azatiopryna, kladrybina czy mykofenolan mofetylu. Żaden z wymienionych leków nie jest zarejestrowany do leczenia MS ani nie ma udowodnionego korzystnego działania (Riley i Tulliman, 2010; Rommer i Stüve, 2013).

NOWE PERSPEKTYWY

Trwające bądź zakończone już badania nad zastosowaniem kolejnych preparatów w SPMS zarówno budzą nadzieję, jak i są źródłem rozczarowań.

Fingolimod podawany doustnie w dawce 0,5 mg na dobę przez co najmniej 36 miesięcy był oceniany w badaniu INFORMS – wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą. Leczenie aktywne otrzymało 336, a placebo – 487 pacjentów. Oceniano wpływ leku na redukcję zmian w MRI, opóźnienie czasu osiągnięcia utrwalonej niesprawności w EDSS potwierdzonej w okresie trzech miesięcy oraz parametry złożonej skali niesprawności w MS (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC). U około 80% chorych obserwowano pogorszenie niesprawności w ciągu trzech lat. Nie stwierdzono żadnego korzystnego wpływu na zmniejszenie postępu niesprawności czy zaniku mózgu w MRI

(Lublin, 2015). Badanie zakończono w kwietniu 2015 roku (ClinicalTrials.gov, FTY720...).

Zastosowanie natalizumabu w leczeniu SPMS oceniano w niedawno zakończonym (listopad 2015 r.) badaniu III fazy ASCEND. Celem było ustalenie, czy podawanie chorym z SPMS natalizumabu w dawce 300 mg dożylnie raz w miesiącu wpływa na zmniejszenie narastania niesprawności niezależnej od rzutów w porównaniu z placebo. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których nastąpiła potwierdzona progresja niesprawności w skali EDSS i testach 25 stóp (Timed 25-Foot Walk, T25FW) i 9 patyczków (9-Hole Peg Test, 9HPT), między chorymi otrzymującymi natalizumab (44%) a tymi przyjmującymi placebo (48%) (Biogen, 2015; ClinicalTrials.gov, A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab...). Obiecujące wyniki uzyskano w zakończonym badaniu III fazy ORATORIO, oceniającym wpływ okrelizumabu na przebieg PPMS. Lek podawano w dawce 600 mg/24 tygodnie. Badano jego wpływ na progresję niesprawności ocenianej w skali EDSS utrzymującą się przez 12 tygodni. Wyniki były następujące: okrelizumab o 24% redukowało ryzyko progresji niesprawności trwającej 12 tygodni ($p = 0,0321$) i utrzymującej się przez 24 tygodnie ($p = 0,0365$). Ponadto zmniejszał objętość zmian w T2 w stosunku do placebo (o 7,4%, $p < 0,0001$) i narastanie atrofi mózgu (o 17,5%, $p = 0,0206$). Powyższe dane wskazują na skuteczność okrelizumabu w leczeniu PPMS (Montalban *et al.*, 2015). Nie pojawiły się dotąd równie zachęcające wyniki badań dotyczących SPMS.

Wpływ terapii wysokimi dawkami biotyny u chorych z SPMS i PPMS był oceniany w badaniu III fazy – randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą. W kilku francuskich ośrodkach 104 chorych przez 48 tygodni otrzymywało biotynę w dawce 300 mg na dobę, a 51 chorych – placebo; 41% uczestników stanowili pacjenci z PPMS, 59% – pacjenci z SPMS, średnia wieku wynosiła 51,4 roku. Do badania byli kwalifikowani chorzy z wynikiem EDSS 4,5–7 (średnio 6,1) i potwierdzoną progresją niesprawności w ciągu ostatnich 24 miesięcy. Punktem końcowym był odsetek chorych, u których obserwowano poprawę – zmniejszenie niesprawności w 9. miesiącu badania potwierdzone w 12. miesiącu na podstawie oceny EDSS. Po roku stwierdzono średnie obniżenie EDSS u 12,6% chorych przyjmujących biotynę. U osób otrzymujących placebo nie stwierdzono żadnej poprawy ($p = 0,0051$). W grupie pacjentów z PPSM wyniki były nieistotne statystycznie (Sedel *et al.*, 2015; Tourbah *et al.*, 2015).

Nadal trwają próby kliniczne dotyczące zastosowania rituximabu w SPMS, mastinibu w PPMS i SPMS, lachinimodu w PPMS oraz siponimodu w SPMS (ClinicalTrials.gov).

PODSUMOWANIE

Możliwości leczenia SPMS wciąż są ograniczone. Wynika to z faktu, że w tej postaci choroby dominuje proces neurodegeneracji mózgu, na który dostępne leki immunomodulujące

nie mają znaczącego wpływu. Przedstawione badania oceniające skuteczność terapii IFN β w SPMS także dowiodły, że lek ten okazuje się najskuteczniejszy u osób z zachowaną kliniczną i rezonansową aktywnością choroby, co świadczy o obecności procesu zapalnego.

Terapia odpowiednim lekiem podjęta w stosownym czasie może – chociaż częściowo – zahamować progresję choroby i poprawić jakość życia pacjenta z SPMS. Możliwości terapeutyczne są jednak niewielkie z powodu ograniczonej dostępności leków (refundacja przez NFZ) i małej liczby preparatów o udowodnionej skuteczności. Tym bardziej powinno się kłaść nacisk na wczesne rozpoznawanie i wdrażanie leczenia u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Pozwala to oddalić w czasie przejście choroby w postać wtórnie postępującą, a tym samym opóźnić niesprawność, której najbardziej obawiają się osoby cierpiące na MS. U pacjentów z SPMS bardzo ważne są też leczenie objawowe, regularna rehabilitacja i wsparcie psychologiczne, przyczyniające się do zmniejszania uciążliwych objawów: spastyczności, zawrotów głowy, zaburzeń zwieraczy, zaburzeń depresyjnych.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają 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

- Avasarala JR, Cross AH, Clifford DB *et al.*: Rapid onset mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 59–62.
- Biogen: Medical Information 1-866-MED-INFO (1-866-633-4636): TYSABRI (natalizumab): TYSABRI and Treatment of Secondary Progressive Multiple Sclerosis, 2015.
- ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Participants With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ASCEND in SPMS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ASCEND%2BNTALIZUMAB&Search=Search>.
- ClinicalTrials.gov: FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (INFORMS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731692?rank=2>.
- European Medicines Agency – Science, Medicines, Health: Betaferon. Interferon beta-1b. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000081/human_med_000673.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- European Medicines Agency – Science, Medicines, Health: Rebif. Interferon beta-1a. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000136/human_med_001018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
- Fleischer V, Salmen A, Kollar S *et al.*: Cardiotoxicity of mitoxantrone treatment in a German cohort of 639 multiple sclerosis patients. *J Clin Neurol* 2014; 10: 289–295.
- Hartung HP, Gonsette R, König N *et al.*: Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS): Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
- Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C *et al.*: European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–1787.
- Lublin FD: Oral fingolimod versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS): results of the INFORMS phase III trial. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting, April 18–25, 2015; Washington, DC. 006.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA *et al.*: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
- Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M *et al.*: Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD002127.
- Montalban X, Hemmer B, Rammohan K *et al.*; on behalf of the ORATORIO Clinical Investigators: Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis – results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. Presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 7–10, 2015, Barcelona, Spain. 116701.
- Panitch H, Miller A, Paty D *et al.*; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–1795.
- Perini P, Calabrese M, Rinaldi L *et al.*: The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 183–190.
- Riley CS, Tulliman MJ: Stwardnienie rozsiane. In: Rowland LP, Pedley TA: *Neurologia Merritta*. Vol. 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010.
- Rommer MD, Stüve O: Management of secondary progressive multiple sclerosis: prophylactic treatment – past, present, and future aspects. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 241–258.
- Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496–1504.
- Sedel F, Papeix C, Bellanger A *et al.*: High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 159–169.
- Tourbah A, Lebrun Frenay C, Edan G *et al.*: Effect of MD1003 (high doses of biotin) in progressive multiple sclerosis: results of a pivotal phase III randomized double blind placebo controlled study. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting, April 18–25, 2015; Washington, DC. PL2.002.
- U.S. Food and Drug Administration: Mitoxantrone Hydrochloride (marketed as Novantrone and generics) – Healthcare Professional Sheet text version. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforpatientsandProviders/ucm126445.htm>.
- Zephir H, de Seze J, Duhamel A *et al.*: Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci* 2004; 218: 73–77.