

Czy wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami natalizumabu coś zmienia?

Natalizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje wiązanie podjednostki $\alpha 4$ integryny ($\alpha 4\beta 1$ i $\alpha 4\beta 7$) do receptorów znajdujących się na śródbłonku i tym samym zapobiega przenikaniu leukocytów jednojądrzastych przez barierę krew-mózg, czyli hamuje proces zwany diapedezą (Polman *et al.*, 2006; Yednock *et al.*, 1992). Zahamowanie tego mechanizmu okazało się strategią bardzo skuteczną klinicznie i radiologicznie (Miller *et al.*, 2003; Polman *et al.*, 2006; Rudick *et al.*, 2006). Niestety, za wysoką skutecznością kliniczną kryje się potencjalnie śmiertelne powikłanie w postaci wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), która jest związana z reaktywacją latentnej infekcji wirusem JC (JCV). Ryzyko wystąpienia PML dla osoby leczonej co 4 tygodnie podaniami natalizumabu *i.v.* po 2 latach leczenia i przy obecności przeciwciała przeciwko JCV oraz indeksie $\geq 1,5$ jest szacowane na 8,5/1000 i wzrasta do 13/1000, jeśli pacjent był wcześniej leczony immunosupresyjnie [Plavina *et al.*, 2015; Tysabri (natalizumab)]. Z punktu widzenia farmakokinetycznego 8 tygodni po podaniu pojedynczej dawki natalizumabu lek ten jest nadal wykrywany – w stężeniu 1 $\mu\text{g/ml}$. Co ciekawe, poziom saturacji receptorów tym przeciwciałem na powierzchni jednojądrzastych komórek 4–8 tygodni od podania mieści się w przedziale 50–80%. Pewnie z tych powodów Zhovtis Ryerson i wsp. (2014) zdecydowali się sprawdzić, czy wydłużenie podawania natalizumabu z 4 do 8 tygodni zmienia skuteczność kliniczną i radiologiczną natalizumabu. W tym celu badano cztery grupy pacjentów: o standardowym czasie podania (*standard interval dosing*, SID, $n = 669$, średnio czas podania wynosił 4 tygodnie i 2 dni), o wczesnym wydłużonym czasie podania (*early extended dosing*, EED, $n = 230$, czas podania mieścił się w przedziale od 4 tygodni i 3 dni do 6 tygodni i 6 dni), o późnym wydłużonym czasie podania (*late extended dosing*, LED, $n = 244$, czas podania mieścił się w przedziale od 7 tygodni do 8 tygodni i 5 dni) i ze zmiennym czasem podania (*variable extended dosing*, VED – czas podania był taki sam jak w grupie EED i LED, ale zastosowano zmienny schemat podawania). Analizę statystyczną dodatkowo przeprowadzono jeszcze dla jednej grupy chorych, obejmujących wszystkich pacjentów z wydłużonymi czasami podania leku (*extended interval dosing*, EID, czyli EED + LED + VED). Choć w grupie SID nową zmianę w obrazie T2 miało 17% pacjentów, to w grupie EID już tylko 14% ($p = 0,02$) (9% EED, 17% LED, 16% VED). Roczny współczynnik rzutów w grupie SID wynosił 0,14, w porównaniu z 0,09 w grupie EID ($p = 0,02$) (0,04 w LED, 0,21 w EED, 0,1 w VED). Co najważniejsze, nie zaobserwowano przypadków PML w grupie EID (1090 JCV Ab+ osobolat), w porównaniu z 4 przypadkami w grupie SID (1052 JCV Ab+ osobolat). Badanie to wskazuje, że wydłużenie okresu między podaniami leku zmniejsza ryzyko wystąpienia PML przy zachowaniu porównywalnej skuteczności klinicznej i radiologicznej (Zhovtis Ryerson *et al.*, 2014).

Długość życia człowieka, czyli dobre informacje... dla ZUS?

Maksymalna długość życia człowieka pozostaje w kontraście do jego średniej długości życia. Najdłużej żyjącą osobą była do tej pory Jeanne Calment, która zmarła w wieku 122 lat w roku 1997 (Whitney, 1997). Obecnie najstarszą osobą na świecie jest Emma Morano, mająca 117 lat. Zatem jaka jest maksymalna długość życia człowieka? Badania na zwierzętach wskazują, że wiek ten nie jest raz na zawsze ustalony i można go wydłużyć przy zastosowaniu genetycznych i farmakologicznych interwencji (Kenyon, 2005). Niestety, Dong i wsp. w artykule opublikowanym 13 października 2016 roku w „Nature” dowodzą, że długość życia człowieka ma swoje granice. Wygląda to tak, jakby ktoś wbudował w „nasze oprogramowanie” przełącznik, który aktywuje się po przekroczeniu 100 lat. Czy to przypadek? Oczywiście odpowiedź na tak postawione pytanie wymagałaby dyskusji pozamerytorycznej. Jedno jest pewne – medyczne przedłużanie maksymalnej długości życia jeszcze długo nie będzie spędzać snu z powiek „profesjonalistom z ZUS-u”.

Wirus zika vs zespół Guillaina–Barrégo – ciąg dalszy

Niedawno zwracałem uwagę, że „brazylijska linia” wirusa zika (ZIKV) okazuje się mniej łagodna, niżby się wydawało, i że możliwe jest współwystępowanie infekcji wywołanej tym wirusem oraz zespołu Guillaina–Barrégo (GBS) (Jastrzębski, 2016). Nie trzeba było długo czekać i pojawiła się kolejna praca, pochodząca tym razem z Columbii, gdzie wykazano związek między zwiększoną ilością przypadków GBS a epidemią ZIKV. Zależność tę potwierdzono nie tylko na podstawie danych epidemiologicznych regionu, ale także w bezpośrednich badaniach u pacjentów z GBS. Sprawdzano obecność wirusa metodą RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą) w moczu, surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym oraz obecność przeciwciał w klasie IgM i IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy. Za pomocą RT-PCR genom ZIKV zidentyfikowano u 17 pacjentów (40% – u 16 w moczu, u trzech w płynie mózgowo-rdzeniowym, u jednego w surowicy). W grupie 37 osób, które były badane w kierunku odpowiedzi immunologicznej przeciwko ZIKV, u 32 (86%) stwierdzono przeciwciała IgM lub/i IgG. W sumie dane te pozwalają wiązać bezpośrednio GBS z infekcją ZIKV. Więcej informacji na ten temat Czytelnik znajdzie w pracy Beatriz Parry i wsp. (2016).

Niektórych może zainteresuje fakt, że od kilku lat rozwijane są różne metody walki z komarami w skali globalnej. Obiecującą metodą wydaje się zakażenie bakterią *Wolbachia pipientis* komarów *Aedes aegypti* i uwalnianie ich w naturalnym środowisku, co powoduje zmiany w populacji rodzimej i zahamowanie namnażania ZIKV, dengi i innych w ciałach komarów (Callaway, 2016). Niestety, brakuje danych bezpośrednio mierzących efekt takiego postępowania – np. zmniejszeniem przypadków małogłowia czy GBS w danej populacji. W mojej ocenie jest to jednak i tak lepsze podejście niż stosowanie preparatów chemicznych (w przeszłości np. DDT), z deficytu niewybiórczych, a przez to bardziej szkodliwych niż pomocnych – zarówno dla środowiska naturalnego, jak i nas, ludzi. Z drugiej strony ciekawi mnie, czy dałoby się podobnie postąpić z kleszczami.

Rituksymab w leczeniu stwardnienia rozsianego?

Obecnie badane są dwa preparaty przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko limfocytom B (CD20) w leczeniu rzutowo-postępującej postaci stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS): okrelizumab i ofatumumab. Wykazano, że okrelizumab jest skuteczniejszy niż placebo oraz interferon 1-beta (Kappos *et al.*, 2011), a ofatumumab niż placebo (Sorensen *et al.*, 2014). Z badań tych wynika, że terapie nacelowane na deplecję limfocytów B są skuteczne radiologicznie i klinicznie. Czemu zatem nie zastosować znanego już przeciwciała – rituksymabu w leczeniu MS?

Rituksymab jest zarejestrowany do leczenia nowotworów wywodzących się z limfocytów B, reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniaka Wegenera, mikroskopowego zapalenia naczyń. Na świecie neurologi stosują ten preparat również w innych chorobach (poza wskazaniami), takich jak spektrum choroby Devica, miastenia, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, autoimmunologiczne neuropatie oraz miopatie (Kosmidis i Dalakas, 2010). Coraz więcej danych wskazuje, że rituksymab jest skuteczny w leczeniu MS. Badanie HERMES wykazało skuteczność i bezpieczeństwo leku w rzutowo-remisyjnej postaci (Hauser *et al.*, 2008), natomiast badanie OLYMPUS (Hawker *et al.*, 2009) – jedynie u niektórych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią MS. W 2016 roku pojawiły się dwie prace szwedzkie, które dokumentują działanie rituksymabu w MS. Pierwsza dotyczy porównania skuteczności rituksymabu i fingolimodu u pacjentów, którzy byli leczeni skutecznie natalizumabem, jednak z uwagi na status JCV+ wymagali zmiany leczenia. W tym badaniu obserwacyjnym wykazano lepszą skuteczność rituksymabu (Alping *et al.*, 2016). Kolejna praca dotyczyła skuteczności rituksymabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną, wtórnie postępującą (!) oraz pierwotnie postępującą postacią MS. W badaniu wykazano skuteczność radiologiczną i kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania tego przeciwciała monoklonalnego (Salzer *et al.*, 2016).

Chciałbym zwrócić uwagę, że roczny koszt leku w Polsce w zależności od dawki podawanej co 6 miesięcy wynosiłby około 16 000–32 000 zł; dla porównania, cena jednego z interferonów to 39 000 zł! Myślę, że konkluzja nasuwa się sama i że powinniśmy pójść za przykładem kolegów ze Szwecji.

Karol Jastrzębski

Piśmiennictwo

- Alping P, Frisell T, Novakova L *et al.*: Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 950–958.
- Callaway E: Rio fights Zika with biggest release yet of bacteria-infected mosquitoes. *Nature* 2016; 539: 17–18.
- Dong X, Milholland B, Vijg J: Evidence for a limit to human lifespan. *Nature* 2016; 538: 257–259.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL *et al.*; HERMES Trial Group: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–688.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS *et al.*; OLYMPUS Trial Group: Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–471.
- Jastrzębski K: Neuronews: Wirus zika może powodować zespół Guillain-Barrégo. *Aktualn Neurol* 2016; 16: 113.
- Kappos L, Li D, Calabresi PA *et al.*: Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–1787.
- Kenyon C: The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 2005; 120: 449–460.
- Kosmidis ML, Dalakas MC: Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 93–105.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA *et al.*: A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.
- Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA *et al.*: Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016; 375: 1513–1523.
- Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G *et al.*: Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 802–812.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.*: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.*: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P *et al.*: Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016; 87: 2074–2081.
- Sorensen PS, Lisby S, Grove R *et al.*: Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014; 82: 573–581.
- Tysabri (natalizumab). Safety – PML. Available from: https://www.tysabrihcp.com/en_us/home/safety/risk-pml-jcv.html.
- Whitney CR: Jeanne Calment, world's elder, dies at 122. *New York Times* (online) 5 Aug 1997. Available from: <http://www.nytimes.com/1997/08/05/world/jeanne-calment-world-s-elder-dies-at-122.html>.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC *et al.*: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4\beta 1$ integrin. *Nature* 1992; 356: 63–66.
- Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J *et al.*: Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 885–889.