

Otrzymano: 16.05.2024

Zaakceptowano: 22.08.2024

Opublikowano: 31.12.2024

Dariusz Dziubek¹, Karolina Dziubek²

Leczenie modyfikujące przebieg choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsia- nym i inną współistniejącą chorobą autoimmunologiczną

Disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis and a coexisting autoimmune disease

¹ Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym, Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny w Rudnej Małej, Rudna Mała, Polska


² Prywatna Praktyka Dentystyczna, Rzeszów, Polska

Adres do korespondencji: Dariusz Dziubek, Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym, Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny, Rudna Mała 600, 36-060 Rudna Mała, e-mail: dariusz.dziubek@gmail.com

¹ Department of Neurology, Holy Family Specialistic Hospital, Rudna Mała, Poland

² Private Dentist Practice, Rzeszów, Poland

Correspondence: Dariusz Dziubek, Department of Neurology, Holy Family Specialistic Hospital, Rudna Mała 600, 36-060 Rzeszów, Poland, e-mail: dariusz.dziubek@gmail.com

 <https://doi.org/10.15557/AN.2024.0016>

ORCID iDs

1. Dariusz Dziubek  <https://orcid.org/0009-0007-8874-3974>

2. Karolina Dziubek  <https://orcid.org/0000-0001-9230-8149>

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, w której od początku toczą się niezależnie od siebie dwa procesy patofizjologiczne: zapalno-demielinizacyjny oraz neurodegeneracyjny. W przebiegu choroby dochodzi do kumulowania się w czasie niepełnosprawności w wyniku rzutów oraz postępującej neurodegeneracji będącej skutkiem tzw. tłących się zmian. Leczenie pacjentów ze stwardnieniem rozsia-
nym i innym współwystępującym procesem autoimmunologicznym stanowi duże wyzwanie dla lekarza. Racjonalnym postępowaniem jest zatem dążenie do wyboru leku modyfikującego przebieg choroby (*disease-modifying therapies*, DMT), który wykazuje pozytywny efekt terapeutyczny w obu współistniejących schorzeniach. Stosowanie terapii skojarzonych w leczeniu stwardnienia rozsia-
nego nie jest obecnie zalecaną praktyką. Przeprowadzone badania oceniające skuteczność łączenia standardowych DMT z kortykosteroidami, metotrexatem, azatiopryną czy cyklofosfamidem dały niejednoznaczne lub negatywne wyniki. Dobór odpowiedniego DMT w przypadku współwystępowania stwardnienia rozsia-
nego i innej choroby o podłożu autoimmunologicznym wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów (neurolog, reumatolog, gastroenterolog, dermatolog, immunolog). Decyzja każdorazowo powinna być podejmowana indywidualnie i ukierunkowana na dążenie do monoterapii skutecznej w obu jednostkach chorobowych. Neurolog powinien znać wpływ DMT stosowanych w innych chorobach autoimmunologicznych na przebieg stwardnienia rozsia-
nego. W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa i przedstawiono wpływ DMT stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsia-
nego na przebieg innych częstych chorób autoimmunologicznych oraz wpływ DMT stosowanych w innych chorobach autoagresji na przebieg stwardnienia rozsia-
nego.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, MS, RZS, IBS, łuszczyca, DMT

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system, characterised by two pathophysiological processes taking place independently from the onset: inflammatory-demyelinating and neurodegenerative. During the course of the disease, disability accumulates over time as a result of relapses and progressive neurodegeneration associated with the so-called smouldering lesions. Treating patients with multiple sclerosis and other co-occurring autoimmune conditions is a major challenge for physicians. Therefore, it is rational to choose a disease-modifying therapy that has a positive therapeutic effect in both comorbidities. The use of combination therapies in the treatment of multiple sclerosis is not currently recommended. Studies conducted to assess the effectiveness of combining standard disease-modifying therapies with corticosteroids, methotrexate, azathioprine, or cyclophosphamide have yielded ambiguous or negative results. Selecting an appropriate

disease-modifying therapy for patients with co-occurring multiple sclerosis and another autoimmune disease requires close cooperation of many specialists (neurologist, rheumatologist, gastroenterologist, dermatologist, immunologist). The decision should always be made on an individual basis and focus on achieving monotherapy that is effective in both diseases. The neurologist should know the impact of disease-modifying therapies used in other autoimmune diseases on the course of multiple sclerosis. The article reviews the literature and examines the impact of disease-modifying therapies used in the treatment of multiple sclerosis on the course of other common autoimmune diseases, as well as the effect of disease-modifying therapies used in other autoimmune diseases on the course of multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, MS, RA, IBS, psoriasis, DMT

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w której od początku toczą się niezależnie od siebie dwa procesy patofizjologiczne: zapalno-demielinizacyjny oraz neurodegeneracyjny. W przebiegu MS dochodzi do kumulowania się w czasie niepełnosprawności w wyniku rzutów choroby (pogarszanie się związane z rzutami – *relapse-associated worsening*, RAW) oraz postępującej neurodegeneracji będącej skutkiem tzw. tłących się zmian w mózgu (progresja niezwiązana z rzutami – *progression independent of relapse activity*, PIRA) (Niedziela *et al.*, 2024; Tur *et al.*, 2023). Rozpoznanie ustala się w oparciu o kryteria McDonalda z 2017 roku (a już wkrótce o zrewidowane kryteria z 2024 roku) i po przeprowadzeniu dokładnej diagnostyki różnicowej. Wyróżnia się trzy postaci kliniczne MS: rzutowo-remisyjną (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS – około 85%), pierwotnie postępującą (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS – około 10–15%) oraz wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS – ewoluuje w czasie z RRMS) (Lee i Chan, 2024). MS na chwilę obecną jest chorobą nieuleczalną, istnieje natomiast wiele leków modyfikujących jej przebieg (*disease-modifying therapies*, DMT), które w efektywny sposób są w stanie ją spowolnić poprzez zahamowanie procesu zapalnego. Pacjenci z MS w Polsce mogą być leczeni większością dostępnych na świecie DMT w ramach programu lekowego B.29 finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG RRMS

DMT dzielimy na dwie grupy (Kułakowska *et al.*, 2023):

- a) o niskiej/umiarkowanej skuteczności i niskim ryzyku poważnych działań niepożądanych:
 1. interferony β ,
 2. octan glatirameru,
 3. teryflunomid,
 4. fumaran dimetylu;
- b) o wysokiej skuteczności (*high-efficacy therapy*, HET) i potencjalnie wyższym ryzyku poważnych działań niepożądanych:
 1. natalizumab,
 2. modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanowego (S1P):

- ozanimod,
 - ponesimod,
 - fingolimod,
3. przeciwciała monoklonalne anti-CD20:
 - ofatumumab,
 - okrelizumab,
 4. kladrybina,
 5. alemtuzumab.

W związku z tym istnieją dwa modele leczenia MS:

1. eskalacyjny – polega na rozpoczynaniu terapii od leków o niskiej/umiarkowanej skuteczności i w razie postępu MS eskalacji do HET;
2. indukcyjny – polega na rozpoczynaniu leczenia od razu lekami z grupy HET.

W ciągu pierwszych kilku lat od ustalenia rozpoznania aktywność zapalna choroby jest najwyższa i zmniejsza się sukcesywnie w miarę upływu lat (naturalne starzenie się układu immunologicznego – immunosenescencja) (Żur-Wyrozumska, 2023). Dostępne obecnie DMT są w stanie zahamować proces zapalny i RAW, nie wpływają natomiast istotnie na neurodegenerację i PIRA.

Wybór odpowiedniej terapii nigdy nie jest łatwym zadaniem. Nie istnieją bowiem badania porównujące w sposób bezpośredni (*head to head*) skuteczność dostępnych DMT, a informacje na temat ich efektywności opierają się głównie na danych z badań rejestracyjnych oraz przeprowadzonych metaanaliz. Każdy DMT ma swoje zalety i wady, a wybór odpowiedniej terapii powinien być dokonywany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego, czynników prognostycznych oraz oczekiwań i planów życiowych pacjenta (Kułakowska *et al.*, 2023). Co więcej, MS jest heterogenne immunopatologicznie, wyróżnia się bowiem cztery typy zmian immunopatologicznych (Lassmann *et al.*, 2001; Popescu *et al.*, 2013):

- typ I (15%) – ostro odgraniczone z aktywną demielinizacją, naciekiem limfocytów T i aktywowanych makrofagów oraz mikrogleju, bez złogów immunoglobulin i składowych dopełniacza;
- typ II (58%) – charakterystyczne są złogi przeciwciał i aktywnych składowych dopełniacza;
- typ III (26%) – cechują się oligodendroglipatią i apoptozą oligodendrocytów, bez złogów immunoglobulin i składowych dopełniacza;
- typ IV (1%) – cechują się pierwotną nieapoptotyczną degeneracją oligodendrocytów.

Być może jest to jeden z czynników warunkujących odmienną odpowiedź na DMT u różnych pacjentów.

Krótką charakterystyka DMT stosowanych w leczeniu MS (Lee i Chan, 2024; Samjoo *et al.*, 2023)

Interferon β

Dostępnych jest kilka preparatów interferonu β różniących się budową (wytwarzany w komórkach ssaków i glikozylowany IFN β -1a oraz wytwarzany w komórkach bakteryjnych i nieglikozylowany IFN β -1b) oraz drogą i częstością podań.

- **Mechanizm działania:** plejotropowy – przesunięcie odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów Th1 w kierunku Th2-zależnej, hamowanie proliferacji limfocytów T, zmniejszenie prezentacji antygenów poprzez redukcję ekspresji cząsteczek MHC II, inhibicja syntezy cytokin prozapalnych.
- **Droga podania:** *s.c.* lub *i.m.* (zależnie od preparatu).
- **Działania niepożądane:** objawy grypopodobne po iniekcjach, leukopenia z neutropenią, zaburzenia depresyjne, uszkodzenie wątroby, odczyny zapalne w miejscach iniekcji.
- **Redukcja rocznego wskaźnika rzutów (annualised relapse rate, ARR):** 18–32% vs placebo.

Octan glatirameru

Zbudowany jest z czterech aminokwasów, wykazuje podobieństwo molekularne do białka zasadowego mieliny (*myelin basic protein*, MBP) i prawdopodobnie współzawodniczy z nim o wiązanie z MHC II.

- **Mechanizm działania:** plejotropowy – indukcja limfocytów T supresorowych i hamowanie limfocytów T efektorowych.
- **Droga podania:** *s.c.*
- **Działania niepożądane:** odczyny w miejscach iniekcji, miejscowe zaniki tkanki tłuszczowej (lipoatrofia).
- **Redukcja ARR:** 29% vs placebo.

Teryflunomid

Jest aktywnym metabolitem leflunomidu, stosowanego powszechnie w terapii innych chorób autoimmunologicznych.

- **Mechanizm działania:** hamowanie dehydrogenazy dihydroorotanowej niezbędnej do syntezy pirymidyn, co skutkuje zahamowaniem proliferacji limfocytów B oraz T.
- **Droga podania:** *p.o.*

- **Działania niepożądane:** wypadanie włosów, uszkodzenie wątroby, nadciśnienie tętnicze, neuropatia obwodowa, teratogenność.
- **Redukcja ARR:** 34% vs placebo.

Fumaran dimetylu

Mechanizm działania: działanie antyoksydacyjne poprzez aktywację szlaku czynnika transkrypcyjnego podobnego do erytroidalnego czynnika jądrowego typu 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*, Nrf2).

- **Droga podania:** *p.o.*
- **Działania niepożądane:** nagle zaczerwienienie i pieczenie skóry (*flushing*), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, limfopenia.
- **Redukcja ARR:** 51% vs placebo.

Natalizumab

• **Mechanizm działania:** hamuje migrację limfocytów przez barierę krew–mózg poprzez łączenie się z integryną alfa 4 będącą częścią cząsteczki adhezyjnej VLA-4.

- **Droga podania:** *i.v.* lub *s.c.*
- **Działania niepożądane:** ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) (zwłaszcza gdy pacjent był wcześniej leczony lekami immunosupresyjnymi, ma dodatnie miano przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama – *anti-John Cunningham virus antibody*, anty-JCV >1,5, czas trwania terapii wynosi >2 lata); produkcja przeciwciał neutralizujących.
- **Redukcja ARR:** 69% vs placebo.

Modulatory receptora S1P (ozanimod, ponesimod, fingolimod, siponimod)

Porównanie leków z tej grupy przedstawiono w tab. 1.

- **Mechanizm działania:** zatrzymanie migracji limfocytów B i T wewnątrz węzłów chłonnych; sugeruje się również, że mogą wykazywać bezpośrednie oddziaływanie na OUN.
- **Droga podania:** *p.o.*
- **Działania niepożądane:** bóle głowy, limfopenia, bradykardia (głównie fingolimod), obrzęk płamki żółtej (głównie fingolimod), zwiększone ryzyko wystąpienia raka podstawnokomórkowego skóry (fingolimod), nadciśnienie tętnicze, występowanie guzowatych zmian demielinizacyjnych po zainicjowaniu lub zakończeniu leczenia (głównie fingolimod) (Dumitrescu *et al.*, 2023).

	Ozanimod	Ponesimod	Fingolimod	Siponimod
Rejestracja w ramach programu B.29	RRMS	RRMS	RRMS	SPMS
Selektywność wobec receptora S1P	1 i 5	1	1, 3, 4, 5	1 i 5
Okres półtrwania	2–3 miesiące	7 dni	6 tygodni	10 dni
Wymagane genotypowanie CYP2C9	Nie	Nie	Nie	Tak
Czas potrzebny do odbudowy limfocytów	3 miesiące	7 dni	1–2 miesiące	10 dni

RRMS – *relapsing remitting multiple sclerosis*, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego. SPMS – *secondary progressive multiple sclerosis*, wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego.

Choroba autoimmunologiczna	Leki modyfikujące przebieg choroby											
	Niska/umiarkowana skuteczność				Wysoka skuteczność (<i>high-efficacy therapy</i> , HET)							
	IFN β (1a, 1b, Peg)	GA	Ter*	DMF	Nat	Mod. S1P			Anty-CD20		Clad	Ale
Oza						Pon	Fing	Ofa	Ocr			
RZS	(-)	BD	+++	+/-	(-)	BD	BD	BD	+++	+++	+	+/-
Nieswoiste zapalenia jelita grubego (CD, UC)	(-)	BD	-	BD	+++ (CD)	+++ (UC)	BD	BD	-***		BD	+/-
PsO, PsA	(-)	BD	+++ (PsA) - (PsO)	+++ (PsO)	+/-	BD	++	BD	(-)	(-)	+	BD
SLE	(-)	BD	++	BD	BD	BD	BD	BD	+***		+	BD
Zespół Sjögrena	BD	BD	+/-	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD
ZZSK	+/-	BD	+/-	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD
AIH	(-)	(-)	BD	BD	(-)	BD	BD	BD	(+)	(-)	BD	(-)
Układowe zapalenia naczyń	BD	BD	++	BD	BD	BD	BD	BD	+***		BD	++
Zapalenie skórno-mięśniowe	(-)	BD	BD	++	BD	+/-			BD	BD	BD	+/-
Atopowe zapalenie skóry	BD	BD	BD	++	BD	+/-			BD	BD	BD	+/-
Miastenia	+/-	BD	BD	BD	BD	+/-			+++***		+	(-)

* Teryflunomid badany był jedynie u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednakże jest on aktywnym metabolitem leflunomidu, który stosowany jest w innych chorobach autoimmunologicznych.
 ** Negatywne skutki terapii dotyczyły rytuksymabu, który również jest przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20.
 *** Pozytywny efekt wykazano dla rytuksymabu.
AIH – *autoimmune hepatitis*, autoimmunologiczne zapalenie wątroby; **Ale** – alemtuzumab; **BD** – brak dostępnych wyników jakichkolwiek badań; **CD** – *Crohn disease*, choroba Leśniowskiego-Crohna; **Clad** – kladrybina; **DMF** – *dimethyl fumarate*, fumaran dimetylu; **Fing** – fingolimod; **GA** – *glatiramer acetate*, octan glatirameru; **IFN** – interferon; **Mod. S1P** – modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanowego; **Nat** – natalizumab; **Ocr** – okrelizumab; **Ofa** – ofatumumab; **Oza** – ozanimod; **Peg** – pegylowany IFN; **Pon** – ponesimod; **PsA** – *psoriatic arthritis*, łuszczycowe zapalenie stawów; **PsO** – *psoriasis*, łuszczyca; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **SLE** – *systemic lupus erythematosus*, toczeń rumieniowaty układowy; **Ter** – teryflunomid; **UC** – *ulcerative colitis*, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; **ZZSK** – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.
 +++ – lek zatwierdzony w tym wskazaniu lub pozytywne skutki stwierdzone w III fazie toczącego się badania klinicznego.
 ++ – korzystny efekt terapeutyczny wykazany w II fazie badania klinicznego.
 + – korzystny efekt terapeutyczny stwierdzony w badaniach pilotażowych, badaniach obserwacyjnych i/lub opisany w seriach przypadków (obejmujących co najmniej 5 pacjentów) lub (+) pojedynczych opisach przypadków (<5).
 +/- – brak jednoznacznych wyników badań, które wskazywałyby na pozytywny lub negatywny efekt terapeutyczny.
 -- – zwiększone ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia choroby na podstawie badań epidemiologicznych lub (-) opisów przypadków.

Tab. 2. Wpływ DMT dostępnych w ramach programu lekowego NFZ B.29 na przebieg innych chorób autoimmunologicznych (na podstawie Brummer et al., 2021; Konen et al., 2023; modyfikacja własna)

- **Redukcja ARR:** 54% vs placebo (fingolimod), 48% vs IFN β-1a (ozanimod), 30,5% vs teryflunomid (ponesimod).

Przeciwciała monoklonalne anty-CD20

W Polsce w ramach programu lekowego NFZ dostępne są dwa leki z tej grupy zarejestrowane w leczeniu MS: okrelizumab (przeciwciało humanizowane; mechanizm immunologiczny opiera się na cytotoksyczności zależnej od przeciwciał – *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) oraz ofatumumab (przeciwciało ludzkie; mechanizm immunologiczny opiera się na cytotoksyczności zależnej od dopełniacza – *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). W USA dostępny jest także ublituksymab (przeciwciało himeryczne). Rytuksymab nie jest zarejestrowany w leczeniu MS, ale bywa stosowany *off-label* z dobrym efektem klinicznym (Chmielewska i Szyndler, 2023).

- **Mechanizm działania:** deplecja limfocytów B CD20+ oraz nielicznych limfocytów T CD20+.

- **Droga podania:** *i.v.* (okrelizumab), *s.c.* (ofatumumab).
- **Działania niepożądane:** zwiększone ryzyko infekcji, hipogammaglobulinemia, działania niepożądane związane z podaniem (w tym reakcje anafilaktyczne).
- **Redukcja ARR:** 46% vs IFN β-1a (okrelizumab), 59% vs teryflunomid (ofatumumab).

Kladrybina

- **Mechanizm działania:** antagonistą deoksyadenozyny zaburzący replikację DNA i prowadzący do śmierci limfocytów T i B, a następnie ich stopniowej odbudowy (rekonstrukcja układu immunologicznego).
- **Droga podania:** *p.o.*
- **Działania niepożądane:** limfopenia, zwiększone ryzyko infekcji, teratogenność (w trakcie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu wskazane stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet i mężczyzn).
- **Redukcja ARR:** 58% vs placebo.

Lek immunomodulujący/immunosupresyjny	Wpływ na przebieg stwardnienia rozsianego	Zastosowanie
Anty-TNF-α (infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept)	–	RZS, IBD, PsO, PsA, ZZSK
Anty-IL6R (tocilizumab, satralizumab)	+/-	RZS (tocilizumab), NMOSD (satralizumab), GCA (tocilizumab)
Anty-integryna $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab, etrolizumab)	BD	IBD
Anty-IL17A (sekukinumab)	+++*	PsO, PsA, ZZSK
Anty-p40 IL-12 i IL-23 (ustekinumab)	+/-	IBD, PsO, PsA
Anty-CTLA4; kostymulacja CD80/CD86 (abatacept)	+/-	RZS, PsO, PsA
Anty-JAK (tofacytynib, baricytynib)	BD	RZS, IBD, PsO, PsA, ZZSK

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania II fazy (zmniejszenie liczby aktywnych zmian demielinizacyjnych obserwowanych w miesięcznym badaniu rezonansu magnetycznego od 4. do 24. tygodnia w porównaniu z placebo) nie został osiągnięty, jednakże zaobserwowano tendencję w kierunku stabilizacji aktywności choroby w oparciu o badania obrazowe (znaczące zmniejszenie liczby nowych zmian w obrazach T1 wzmacniających się po podaniu gadolinu).

BD – brak dostępnych wyników jakichkolwiek badań; **CTLA4** – cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, białko cytotoksyczne limfocytów T 4; **GCA** – giant cell arteritis, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; **IL6R** – receptor dla interleukiny 6; **IBD** – inflammatory bowel disease, nieswoiste zapalenie jelit; **JAK** – Janus kinase, kinaza janusowa; **NMOSD** – neuromyelitis optica spectrum disorders, spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego; **PsA** – psoriatic arthritis, łuszczycowe zapalenie stawów; **PsO** – psoriasis, łuszczyca; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **TNF** – tumour necrosis factor α , czynnik martwicy nowotworów; **ZZSK** – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

+++ – pozytywne skutki stwierdzone w III fazie toczącego się badania klinicznego.
 ++ – korzystny efekt terapeutyczny wykazany w II fazie badania klinicznego.
 + – korzystny efekty terapeutyczny stwierdzony w badaniach pilotażowych, badaniach obserwacyjnych i/lub opisany w seriach przypadków (obejmujących co najmniej 5 pacjentów).
 0 – brak jednoznacznych wyników badań, które wskazywałyby na pozytywny lub negatywny efekt terapeutyczny.
 – – zwiększone ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia choroby na podstawie badań epidemiologicznych.

Tab. 3. Wpływ leków biologicznych niezarejestrowanych w leczeniu MS na przebieg choroby (na podstawie Brummer et al., 2021; Konen et al., 2023; modyfikacja własna)

Alemtuzumab

- **Mechanizm działania:** przeciwciało monoklonalne przeciwko komórkom CD52+ (limfocyty, monocyty, komórki NK) powodujące ich deplecję z następczą odbudową (rekonstytucja).
- **Droga podania:** i.v.
- **Działania niepożądane:** wtórne procesy autoimmunologiczne, rozwarstwienie tętnic, udar niedokrwieny mózgu, zwiększona częstość infekcji, limfocytocytaza hemofagocytarna, reakcje związane z infuzją.
- **Redukcja ARR:** 52% vs IFN β -1a.

WSPÓŁWYSTĘPOWANIE MS Z INNYMI CHOROBYMI AUTOIMMUNOLOGICZNYMI

Choroby autoimmunologiczne rozwijają się w wyniku przełamania mechanizmów tolerancji immunologicznej organizmu na skutek oddziaływania czynników środowiskowych u osób predysponowanych genetycznie (Villani et al., 2023). MS może współwystępować z inną chorobą autoimmunologiczną nawet u około 7,09–8,6% pacjentów, a najczęstszymi chorobami autoimmunologicznymi współwystępującymi z MS są choroba Hashimoto oraz cukrzyca typu 1 (Leal Rato et al., 2023; Wawrzyniak et al., 2023). Palacze papierosów chorujący na MS mają zwiększone ryzyko

rozwoju innych procesów autoimmunologicznych (Marrie et al., 2011). MS u pacjentów z współistniejącą chorobą autoimmunologiczną może mieć łagodniejszy przebieg i skutkować mniejszą niepełnosprawnością w porównaniu z pacjentami z izolowanym MS, ponieważ współistniejące zaburzenia autoimmunologiczne mogą zwiększać tolerancję organizmu na autoantygeny (Nociti i Romozzi, 2022; Sahraian et al., 2016). Nie wszystkie choroby autoimmunologiczne wymagają leczenia immunomodulującego lub immunosupresyjnego (np. cukrzyca typu 1, choroba Hashimoto, choroba Gravesa, celiakia).

Leczenie pacjentów z MS i innym procesem autoimmunologicznym wymagającym leczenia immunomodulującego stanowi duże wyzwanie dla klinicysty. Stosowanie terapii skojarzonych w leczeniu MS nie jest obecnie zalecaną praktyką. Przeprowadzone badania oceniające skuteczność łączenia standardowych DMT z kortykosteroidami, metotreksatem, azatiopryną czy cyklofosfamidem dały niejednoznaczne lub negatywne wyniki (Conway i Cohen, 2010). Nie uzyskano też pozytywnych wyników w badaniu oceniającym wpływ łącznego stosowania IFN β i octanu glatirameru na przebieg MS (Sorensen et al., 2023). Racjonalnym postępowaniem jest zatem dążenie do wyboru DMT, który wykazuje pozytywny efekt terapeutyczny w obu chorobach autoimmunologicznych (tab. 2) (Brummer et al., 2021; Konen et al., 2023). Alemtuzumab jako jedyny DMT w leczeniu

MS jest niezalecany w przypadku współwystępowania jakichkolwiek innych chorób autoimmunologicznych. Neurolog zajmujący się leczeniem MS powinien znać również wpływ DMT stosowanych w innych chorobach autoimmunologicznych, a niezarejestrowanych w leczeniu MS, na przebieg choroby (tab. 3) (Brummer *et al.*, 2021; Konen *et al.*, 2023). Popularne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, metotreksat, hydroksychlorochina, cyklosporyna A, sulfasalazyna czy mykofenolan mofetylu, nie są obecnie zalecane jako leki z wyboru w terapii MS z uwagi na dostępność szerokiej gamy DMT o lepszej skuteczności i mniejszym bagażu działań niepożądanych (Brummer *et al.*, 2021).

MS i reumatoidalne zapalenie stawów (RZS; *rheumatoid arthritis, RA*)

W badaniu przeprowadzonym na dużej kohorcie pacjentów z MS ($N = 1456$) RZS współwystępowało u około 2,47% chorych (Tseng *et al.*, 2016). Zarówno w przypadku MS, jak i RZS w surowicy stwierdza się podwyższone stężenie interleukiny 17 (IL-17) oraz zwiększoną liczbę limfocytów Th17, którym to przypisuje się kluczową rolę w patofizjologii obu chorób (Barkhane *et al.*, 2022).

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* , TNF- α) są powszechnie stosowane w leczeniu różnych chorób reumatologicznych, w tym RZS, należy jednak mieć świadomość, że są one bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z MS, ponieważ mogą wywoływać i zaostrzać demielinizację OUN (patomechanizm ma podłoże genetyczne związane z obecnością wariantu receptora delta-6-TNFR1 występującego u pacjentów z MS) (Konen *et al.*, 2023).

Teryflunomid jest aktywnym metabolitem leflunomidu (prolek), stosowanego w leczeniu RZS – wybór tego leku u pacjentów z umiarkowanym nasileniem MS i RZS wydaje się zasadny (Hopkins *et al.*, 2014). Rytuksymab (przeciwciało anti-CD20) wykazuje skuteczność w leczeniu RZS o umiarkowanym i dużym nasileniu; ofatumumab i okrelizumab nie zostały zarejestrowane w tym wskazaniu, ale z uwagi na zbliżony mechanizm działania można spodziewać się ich pozytywnego wpływu na przebieg RZS.

Interferony nie są zalecane w żadnej innej chorobie autoimmunologicznej oprócz MS. Stosowanie IFN β może indukować lub pogarszać przebieg RZS, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*ulcerative colitis, UC*) i łuszczycy (*psoriasis, PsO*) (Psarras *et al.*, 2022). U pacjentów z rozpoznaniem MS leczonych IFN β z dobrym skutkiem, u których rozwinęło się dodatkowo RZS, należy ostrożnie rozważyć odstawienie interferonu; w takich przypadkach można również rozważyć leczenie metotreksatem (Axtell *et al.*, 2011). Natalizumab u pacjentów z MS i RZS należy stosować ostrożnie z uwagi na pojedyncze opisy przypadków indukcji lub zaostrzenia RZS u pacjentów z MS (Brummer *et al.*, 2021).

MS i nieswoiste zapalenia jelit (*inflammatory bowel disease, IBD*)

Do IBD zaliczamy chorobę Leśniowskiego–Crohna (*Crohn disease, CD*) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. IBD występują u około 0,6% pacjentów z MS (Wang *et al.*, 2022). Kluczową rolę w patogenezie IBD i MS odgrywają limfocyty Th17, istnieją też dowody potwierdzające związek między zaburzeniami flory bakteryjnej jelit a występowaniem obu chorób (Lin *et al.*, 2014).

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) i Agencja Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziły ozanimod w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w takiej samej dawce jak w MS. Natalizumab został zatwierdzony przez FDA w leczeniu CD w takiej samej dawce jak w MS.

Przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab, okrelizumab) mogą indukować lub zaostrzać przebieg IBD, dlatego są nie są zalecane w tym przypadku (Challa i Esnakula, 2024; Sunjaya *et al.*, 2020).

Istnieje kilka opisów przypadków powikłań w postaci ostrego limfocytarnego zapalenia jelita grubego u pacjentów z RRMS leczonych teryflunomidem (Esfahani *et al.*, 2020; Son *et al.*, 2020).

MS i autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis, AIH*)

AIH występuje znacznie częściej u osób z MS niż w populacji ogólnej (0,17% vs 0,02%) (Nadhem *et al.*, 2014). U pacjentów z MS choroba charakteryzuje się odmiennym profilem autoanticypali wykrywanych w surowicy w porównaniu z izolowanym AIH (Villani *et al.*, 2023). Odnotowywano przypadki AIH u pacjentów z MS leczonych IFN β , alemtuzumabem oraz natalizumabem i octanem glatirameru (Neumann *et al.*, 2007). DMT mogą powodować również polekowe uszkodzenie wątroby (*drug-induced liver injury, DILI*) (Villani *et al.*, 2023). W roku 2024 ukazało się kilka opisów przypadków AIH u pacjentów z MS po rozpoczęciu leczenia okrelizumabem (Bahri *et al.*, 2024; Mariottini *et al.*, 2024), jak również stabilizacji AIH wyindukowanego DMT po zmianie leku na ofatumumab (Haggiag *et al.*, 2024; Mariottini *et al.*, 2024).

Warto pamiętać, że także wysokie dawki metyloprednizolonu podawanego dożylnie skutkują niekiedy uszkodzeniem wątroby w mechanizmie idiosynkrazji (Dziubek, 2022) lub autoimmunologicznego zapalenia (Zoubek *et al.*, 2019). W diagnostyce różnicowej podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych u pacjentów z MS zawsze należy brać pod uwagę AIH.

MS i PsO

Pacjenci z MS cechują się większym ryzykiem rozwoju PsO w porównaniu z populacją ogólną (Thapa *et al.*, 2024). Wspólnym czynnikiem patofizjologicznym oby jednostek chorobowych jest zwiększona ekspresja limfocytów Th17 i polimorfizm receptora IL-23 (Silfvast-Kaiser *et al.*, 2019).

Najlepszym wyborem w przypadku współwystępowania MS i PsO wydaje się fumaran dimetylu. Istnieją doniesienia, że przeciwciała anti-CD20 (rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab) mogą indukować lub zaostrzać PsO (Alahmari *et al.*, 2019; Darwin *et al.*, 2018; Emma *et al.*, 2024; Herzum *et al.*, 2024; Kölsche *et al.*, 2024).

Dane odnośnie do wpływu natalizumabu na przebieg PsO są sprzeczne – odnotowywano zaostrzenia choroby pod wpływem leku, jednak nowsze badania wskazują, że taka terapia może przynosić korzyści dla pacjentów z MS i PsO (Berkovich *et al.*, 2021; Lambrianides *et al.*, 2018; Millán-Pascual *et al.*, 2012).

Leflunomid został zarejestrowany przez EMA w leczeniu luszczycowego zapalenia stawów. Istnieją doniesienia o możliwej indukcji PsO w wyniku leczenia teryflunomidem (Demirel Ozbek *et al.*, 2023).

MS i toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus, SLE)

Szacunkowo nawet u około 50% pacjentów ze SLE dochodzi do zajęcia OUN pod postacią tocznia neuropsychiatrycznego (*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*, NPSLE), który może objawiać się zmianami demielinizacyjnymi w mózgu (0,9–2,7% przypadków) (Dubaj *et al.*, 2024; Sarwar *et al.*, 2021). MS bardzo rzadko współwystępuje ze SLE, co jest najprawdopodobniej wynikiem zaburzeń czynności różnych szlaków sygnalizacji immunologicznej leżących u podłoża obu chorób (zwiększona ekspresja szlaków sygnałowych TGF- β i TNF- α w MS i upośledzona w SLE). W leczeniu współistniejących MS i SLE lekiem o udowodnionej skuteczności w obu schorzeniach jest rytuksymab. Zastosowanie IFN może wywołać poważne zaostrzenie SLE, zwłaszcza toczniowego zapalenia nerek (Jácome Sánchez *et al.*, 2018; Săcărescu *et al.*, 2022).

SM i miastenia (*myasthenia gravis*, MG)

MG rzadko współwystępuje z MS (około 0,29%) (Basiri *et al.*, 2009) pomimo wielu wspólnych elementów patofizjologicznych (upośledzenie funkcji limfocytów T regulatorowych, podwyższony poziom limfocytów Th1 i Th17 oraz wydzielanych przez nie cytokin). W obu chorobach z dobrym efektem terapeutycznym stosuje się terapie anti-CD20 (rytuksymab), ponadto trwają badania nad skutecznością kładrybiny w leczeniu MG (Rejda *et al.*, 2020).

PODSUMOWANIE

MS zwiększa ryzyko występowania niektórych innych chorób autoimmunologicznych, co wynika najprawdopodobniej z podobnego podłoża immunopatofizjologicznego. Dobór odpowiedniego DMT w przypadku współwystępowania MS i innej choroby o podłożu autoimmunologicznym wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów (neurolog, reumatolog, gastroenterolog, dermatolog, immunolog).

Decyzja każdorazowo powinna być podejmowana indywidualnie i ukierunkowana na dążenie do monoterapii skutecznej w obu jednostkach chorobowych.

Konflikt interesów

Autorzy 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.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; krytyczne zrecenzowanie artykułu: DD. Gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: DD, KD.

Piśmiennictwo

- Alahmari HS, Alhawaish NY, Omair MA: Rituximab-induced psoriasis in a patient with granulomatosis with polyangiitis treated with adalimumab. *Case Rep Rheumatol* 2019; 2019: 5450863.
- Axtell RC, Raman C, Steinman L: Interferon- β exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol* 2011; 32: 272–277.
- Bahri M, Sheel A, Bolker A *et al.*: Acute onset of autoimmune hepatitis after initiation of B cell depletion therapy in multiple sclerosis. *Neuroimmunology Reports* 2024; 5: 100206.
- Barkhane Z, Elmadi J, Satish Kumar L *et al.*: Multiple sclerosis and autoimmunity: a veiled relationship. *Cureus* 2022; 14: e24294.
- Basiri K, Etemadifar M, Maghzi AH *et al.*: Frequency of myasthenia gravis in multiple sclerosis: report of five cases from Isfahan, Iran. *Neurol India* 2009; 57: 638–640.
- Berkovich R, Yakupova A, Eskenazi J *et al.*: Improvement of comorbid psoriasis in patients with MS treated with natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e961.
- Brummer T, Ruck T, Meuth SG *et al.*: Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211035542.
- Challa B, Esnakula AK: Histologic manifestations of ocrelizumab-associated intestinal and hepatic injury in patients with multiple sclerosis. *Histopathology* 2024; 84: 765–775.
- Chmielewska N, Szyndler J: Targeting CD20 in multiple sclerosis – review of current treatment strategies. *Neurol Neurochir Pol* 2023; 57: 235–242.
- Conway D, Cohen JA: Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 299–308.
- Darwin E, Romanelli P, Lev-Tov H: Ocrelizumab-induced psoriasiform dermatitis in a patient with multiple sclerosis. *Dermatol Online J* 2018; 24: 13030/qt220859qb.
- Demirel Ozbek E, Akdogan N, Ates Ozdemir D *et al.*: Teriflunomide-induced palmoplantar pustular psoriasis: case report and review of the literature. *Cureus* 2023; 15: e42845.
- Dubaj M, Dembowska A, Bigosiński K *et al.*: Coexistence of multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus – a case report. *Postep Psychiatr Neurol* 2024; 33: 39–42.
- Dumitrescu L, Papathanasiou A, Coclitu C *et al.*: An update on the use of sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 24: 495–509.
- Dziubek D: Ostre polekowe uszkodzenie wątroby w wyniku reakcji idiosynkratycznej na metyloprednizolon u pacjentki ze stwardnieniem rozsianym. *Pol Przegl Neurol* 2022; 18: 179–182.
- Emma C, Vesela P, Kay P *et al.*: Psoriasiform dermatitis following ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: case report and literature review. *Mult Scler* 2024; 30: 893–897.
- Esfahani NZ, von Geldern G, Romba MC *et al.*: Inflammatory colitis associated with teriflunomide. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46: 102480.

- Haggiag S, Giannelli V, Prosperini L et al.: Concurrent management of multiple sclerosis and natalizumab-induced hepatitis with ofatumumab: a case report. *Neurol Sci* 2024; 45: 5087–5089.
- Herzum A, Orsi SM, Ciccarese G et al.: Induction of psoriatic scalp and nail lesions in a patient treated with Ofatumumab: a potential autoimmune dysregulation induced by anti-CD 20 therapy. *Skin Res Technol* 2024; 30: e13662.
- Hopkins AM, O'Doherty CE, Foster DJ et al.: Individualization of leflunomide dosing in rheumatoid arthritis patients. *Per Med* 2014; 11: 449–461.
- Jácóme Sánchez EC, García Castillo MA, González VP et al.: Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. A case report and literature review. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4: 2055217318768330.
- Konen FE, Möhn N, Witte T et al.: Treatment of autoimmunity: the impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev* 2023; 22: 103312.
- Kölsche T, Willison AG, Meuth SG et al.: Ofatumumab-induced severe reactivation of psoriasis in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2024; 30: 1086–1088. Erratum in: *Mult Scler* 2024; 13524585241290986.
- Kułakowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A et al.: Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2023; 19: 163–189.
- Lambrianides S, Kinnis E, Leonidou E et al.: Does natalizumab induce or aggravate psoriasis? A case study and review of the literature. *Case Rep Neurol* 2018; 10: 286–291.
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115–121.
- Leal Rato M, Santos M, de Sá J et al.: Comorbid autoimmune disorders in people with multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *J Neuroimmunol* 2023; 385: 578226.
- Lee CY, Chan KH: Personalized use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Pharmaceutics* 2024; 16: 120.
- Lin CH, Kadakia S, Frieri M: New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 114–116.
- Mariottini A, Barilaro A, Lotti A et al.: Successful switch to ofatumumab after liver injury associated with ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: a case report. *Front Neurol* 2024; 15: 1363493.
- Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G et al.: Smokers with multiple sclerosis are more likely to report comorbid autoimmune diseases. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 85–90.
- Millán-Pascual J, Turpín-Fenoll L, Del Saz-Saucedo P et al.: Psoriasis during natalizumab treatment for multiple sclerosis. *J Neurol* 2012; 259: 2758–2760.
- Nadhem ON, Janabi MA, Omer AR et al.: Autoimmune hepatitis with multiple sclerosis and graves disease: coincidence or association? *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8: 319–323.
- Neumann H, Csepregi A, Sailer M et al.: Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 816–817.
- Niedziela N, Kalinowska A, Kułakowska A et al.: „Tłące się stwardnienie rozsiane” – wyzwanie kliniczne i terapeutyczne. *Pol Przegl Neurol* 2024; 20: 89–102.
- Nociti V, Romozzi M: Multiple sclerosis and autoimmune comorbidities. *J Pers Med* 2022; 12: 1828.
- Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF: Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19 (4 Multiple Sclerosis): 901–921.
- Psarras A, Wittmann M, Vital EM: Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18: 575–590.
- Rejda K, Szklener S, Korczut A et al.: Cladribine in myasthenia gravis: a pilot open-label study. *Eur J Neurol* 2020; 27: 586–589.
- Săcărescu A, Rezuș E, Rotar A: An unusual association – multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Neuroimmunol Rep* 2022; 2: 100119.
- Sahraian MA, Owji M, Naser Moghadasi A: Concomitant multiple sclerosis and another autoimmune disease: does the clinical course change? *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 150: 92–95.
- Samjoo IA, Drudge C, Walsh S et al.: Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2023; 12: e230016.
- Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S et al.: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a 2021 update on diagnosis, management, and current challenges. *Cureus* 2021; 13: e17969.
- Silfvast-Kaiser AS, Homan KB, Mansouri B: A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)* 2019; 9: 81–90.
- Son M, McEwan L, Ubaidat M et al.: Lymphocytic colitis in the setting of teriflunomide use for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26: 1801–1803.
- Sorensen PS, Magyari M, Sellebjerg F: An update on combination therapies for multiple sclerosis: where are we now? *Expert Rev Neurother* 2023; 23: 1173–1187.
- Sunjaya DB, Tabora C, Obeng R et al.: First case of refractory colitis caused by ocrelizumab. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: e49.
- Thapa S, Shah S, Dahal K et al.: Understanding the link between psoriasis and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis (P1-6.012). *Neurology* 2024; 102 (17_supplement_1).
- Tseng CC, Chang SJ, Tsai WC et al.: Increased incidence of rheumatoid arthritis in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3999.
- Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á et al.: Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023; 80: 151–160.
- Villani R, Serviddio G, Avolio C et al.: Autoimmune liver disease and multiple sclerosis: state of the art and future perspectives. *Clin Exp Med* 2023; 23: 3321–3338.
- Wang X, Wan J, Wang M et al.: Multiple sclerosis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; 9: 132–140.
- Wawrzyniak S, Rakoca M, Kułakowska A et al.: Multiple sclerosis and autoimmune diseases – a case control study. *Neurol Neurochir Pol* 2023; 57: 344–351.
- Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A et al.: Liver injury after methylprednisolone pulses: a disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 825–837.
- Żur-Wyrozska K: Stwardnienie rozsiane o późnym początku. Dobór terapii w kontekście starzenia się układu immunologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2023; 19: 123–138.