

# CHOROBY DEMIELINIZACYJNE I ZWYRODNIENIOWE

Marcin Jałosiński<sup>1</sup>, Izabela Jatczak<sup>1</sup>, Andrzej Głąbiński<sup>1,2</sup>

Received: 04.09.2007

Accepted: 11.09.2007

Published: 14.12.2007

## Natalizumab: nowa droga w terapii stwardnienia rozsianego

Natalizumab: a new way of multiple sclerosis therapy

<sup>1</sup> Zakład Neurologii Doświadczalnej i Klinicznej

<sup>2</sup> Klinika Neurologii i Epileptologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med., prof. nadzw. Andrzej Głąbiński, Klinika Neurologii i Epileptologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: aglabinski@poczta.onet.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Natalizumab (Tysabri®) jest pierwszym dostępnym komercyjnie lekiem będącym selektywnym antagonistą integrzyn. Integryny są glikoproteinami należącymi do grupy molekuł adhezyjnych i odgrywającymi istotną rolę w procesie adhezji komórkowej. Natalizumab wiąże się z podjednostką  $\alpha 4$  integrzyn  $\alpha 4\beta 1$  i  $\alpha 4\beta 7$  obecnych na powierzchni prawie wszystkich leukocytów. Zablokowanie oddziaływania pomiędzy integrzyną i jej ligandem zapobiega transmigracji leukocytów przez śródbłonek do miejsca rozwoju reakcji zapalnej. Skuteczność leczenia stwardnienia rozsianego (SM) natalizumabem była oceniana w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych i kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trzeciej fazy. Były to badania AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in RR-MS) oraz SENTINEL [Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Avonex (IFN- $\beta$ -1 $\alpha$ ) in Patients with MS]. W pierwszym badaniu analizowano skuteczność natalizumabu w monoterapii SM, w drugim oceniano jego skuteczność w połączeniu z leczeniem IFN- $\beta$ -1 $\alpha$ . Wykazano, iż terapia natalizumabem wpływała korzystnie na wszystkie analizowane parametry końcowe obu badań. Zaobserwowano istotny statystycznie spadek ilości rzutów SM oraz spadek ryzyka progresji tej choroby. Udowodniono również korzystny wpływ leczenia natalizumabem na obraz NMR ośrodkowego układu nerwowego. Po 2 latach terapii zaobserwowano spadek ilości plak Gd+, zmniejszenie liczby nowych plak oraz powiększających się plak hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych. Ze względu na wystąpienie groźnego powikłania pod postacią postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) rejestracja natalizumabu została zawieszona w czerwcu 2004 r. Dokładna analiza wyników badań trzeciej fazy spowodowała przywrócenie rejestracji natalizumabu w czerwcu 2006 r. Ustalono zostały szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do tego leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia poważnych efektów ubocznych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** natalizumab, stwardnienie rozsiane, leczenie immunomodulacyjne, molekuły adhezyjne, integryny

### Summary

Natalizumab (Tysabri®) is the first approved for therapy, commercially available selective antagonist of integrins. Integrins are glycoproteins belonging to adhesion molecules family, which play an important role in the process of cell adhesion. Natalizumab binds to  $\alpha 4$  chain of integrins  $\alpha 4\beta 1$  and  $\alpha 4\beta 7$  present on the surface of almost all subpopulations of leukocytes. Blockade of interaction between integrin and its ligand prevents leukocyte transmigration through endothelium to the tissue site of inflammation. The clinical efficacy of natalizumab in remitting-relapsing MS was analyzed in two multicenter, randomized and placebo con-

trolled third phase clinical trials: AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in RR-MS) and SENTINEL [Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Avonex (IFN- $\beta$ -1 $\alpha$ ) in Patients with MS]. In AFFIRM trial natalizumab was evaluated in monotherapy, in SENTINEL study as add on therapy to IFN- $\beta$ -1 $\alpha$ . Both trials confirmed that natalizumab is beneficial in all analyzed endpoints. There was statistically significant decrease of relapse number and the risk of the disease progression. There was also beneficial influence of natalizumab therapy on the central nervous system (CNS) MRI parameters. After two years of therapy the number of gadolinium-enhanced MS plaques, as well as the number of the new and enlarging hyperintensive T2 plaques, was decreased. Because of the rare but serious side effect (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) the registration of natalizumab was suspended in June 2004. Detailed analysis of the results of both third phase clinical trials led to reapproval of natalizumab to therapy in June 2006. The strict criteria of patients' inclusion to natalizumab therapy were established to minimize the risk of the serious side effects.

**KEY WORDS:** natalizumab, multiple sclerosis, immunomodulation treatment, adhesive molecules, integrines

Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) jest pierwszym dostępnym komercyjnie lekiem będącym selektywnym antagonistą integrzyn. Integryny należą do grupy molekuł adhezyjnych odgrywających istotną rolę w procesie adhezji leukocytów do śródbłonka naczyń krwionośnych. Celem działania tej grupy leków jest hamowanie procesu migracji komórek zapalnych z krwi do tkanek, gdzie rozwija się zapalenie<sup>(1)</sup>.

### INTEGRYNY

Integryny są integralnymi glikoproteinami błony komórkowej należącymi do grupy molekuł adhezyjnych i odgrywającymi istotną rolę w procesie adhezji komórkowej. Integryny są heterodimerami zbudowanymi z podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ <sup>(2)</sup>. Leukocyty wykazują ekspresję 13 różnych integrzyn. Do chwili obecnej wykazano, że pięć z tych glikoprotein bierze czynny udział w ścisłej adhezji leukocytów do komórek śródbłonka naczyniowego. Są to 3 integryny z grupy  $\beta$ 2 (CD18): antygen związany z czynnością limfocytów (*lymphocyte function-associated antigen-1*, LFA-1), integryny CD11a/CD18/CD11b/CD18 i CD11c/CD18 oraz 2 integryny  $\alpha$ 4: antygen bardzo późny (*very late antigen*, VLA-4) i integryna  $\alpha$ 4 $\beta$ 7. Ekspresja integrzyn  $\beta$ 2 ograniczona jest tylko do leukocytów<sup>(3)</sup>. Ligandem dla LFA-1 są cząsteczki adhezji międzykomórkowej ICAM (ICAM-1, -2, -3, *intercellular adhesion molecules*, CD54). Cząsteczka CD11b/CD18 oddziałuje z cząsteczką ICAM-1 obecną na komórkach śródbłonka<sup>(4)</sup>. Ligandami dla CD11c/CD18 są ICAM-2 i cząsteczka adhezji komórkowej naczyń VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*).

W interakcjach leukocytów z białkami macierzy pozakomórkowej główną rolę odgrywają integryny  $\beta$ 1 (CD29). Najważniejszym przedstawicielem podrodziny  $\beta$ 1 jest cząsteczka VLA-4 (*very late activating antigen-1*)<sup>(5)</sup>, która bierze czynny udział w bezpośredniej adhezji leukocytów do komórek śródbłonka. Integryna  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 ulega ekspresji na prawie wszystkich limfocytach, monocytach, eozynofiliach i komórkach NK (*natural killers*)<sup>(4,6)</sup>. Najważniejszym ligandem dla tej integryny jest cząstecz-

ka VCAM-1 (CD106). Jej ekspresja na komórkach *endothelium* zwiększa się pod wpływem cytokin prozapalnych wydzielanych np. w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM). Oddziaływanie VLA-4 z jej ligandem VCAM-1 umożliwia leukocytom pokonanie bariery krew-mózg i przemieszczenie się do parenchymy mózgu podczas rozwoju plak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) chorych na SM.

Integryna  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 występuje na aktywowanych makrofagach, limfocytach, komórkach NK, komórkach sutka i eozynofiliach. Heterodimer  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 po połączeniu z jego ligandem – adresyną błon śluzowych MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*)<sup>(7)</sup>, która występuje na śródbłonku naczyń błon śluzowych m.in. jelit, umożliwia kolonizację limfocytów w kępkach Peyera<sup>(8)</sup> i jelitowej blaszce właściwej<sup>(9)</sup>. Integryna ta po połączeniu z VCAM-1 pośredniczy w adhezji leukocytów do aktywowanego śródbłonka<sup>(10,11)</sup>. Zwiększona ekspresja integryny  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 i jej ligandu MAdCAM-1 występuje w jelicie podczas zapalenia i dlatego uważa się, że cząsteczki te biorą udział w patogenezie takich chorób, jak wrzodziejące zapalenie okrężnicy i choroba Crohna<sup>(12)</sup>.

### ETAPY PROCESU WYNACZYNIENIA LEUKOCYTÓW

Śródbłonek naczyń krwionośnych stał się ostatnio jednym z głównych obiektów badań nad niektórymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Wykazano, iż odgrywa on istotną rolę w patogenezie takich chorób, jak SM, choroba Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W chorobach tych rozwijają się okołonaczyniowe nacieki zapalne o podłożu autoimmunologicznym. Komórki śródbłonka naczyniowego decydują o liczbie i typie leukocytów, które mogą przez nie migrować do otaczającej tkanki, gdzie rozwija się proces zapalny. Dotychczasowe badania potwierdzają, że proces wynaczynienia leukocytów odbywa się w kilku następujących po sobie etapach<sup>(9)</sup>. Etapy te to:

1. toczenie się leukocytów po śródbłonku zależne od molekuł adhezyjnych z grupy selektyn;

2. aktywacja migrujących komórek, w której główną rolę odgrywają cytokiny, zwłaszcza ich duża grupa o właściwościach chemotaktycznych (chemokiny);
3. ścisła adhezja zależna głównie od integrzyn, innej grupy molekuł adhezyjnych;
4. diapedeza, czyli przechodzenie komórki migrującej przez *endothelium*.

Wstępem do opuszczenia naczynia przez leukocyt jest jego marginalizacja. Jest to proces polegający na przemieszczeniu się leukocytów z głównego strumienia krwi w pobliże ściany naczynia krwionośnego. Przebiega on w naczyniach pozawłosowatych, których ścianę stanowią jedynie komórki śródbłonka, bez występującej pod nimi warstwy mięśniowej, co pozwala leukocytom łatwiej przechodzić do otaczającej tkanki. Zjawisko toczenia się leukocytów (*rolling*) jest następstwem ich marginalizacji. Na powierzchni leukocyta pojawiają się receptory, które mogą wiązać się z selektynami obecnymi na powierzchni komórek śródbłonka. Efektem tego wiązania jest chwilowe przyłączenie się komórki do śródbłonka. Napór wypływającego z naczynia włosowatego osocza i innych komórek krwi powoduje jednak, że to połączenie jest zrywane, a sama komórka lekko się obraca. Następnie dochodzi do tworzenia kolejnego wiązania między receptorami obecnymi na powierzchni leukocyta a odpowiednimi selektynami leżącymi dalej na śródbłonku. W efekcie cały proces znowu się powtarza i leukocyt zaczyna toczyć się po śródbłonku.

Wyróżnia się trzy zasadnicze rodzaje selektyn: L (leukocytarne CD62L), E (endotelialne CD62E) i P (płytkowe CD62P, które pojawiają się też na powierzchni komórek śródbłonka). Ekspresja selektyn P i E występuje kilka do kilkunastu godzin po aktywacji komórek śródbłonka naczyni mózgu cytokinami TNF, IL-1 i LPS. W procesie toczenia się pośredniczą: glikoproteinowy ligand-1 dla selektyny P (*P-selectin glycoprotein ligand-1*, PSGL-1) obecny na wszystkich leukocytach oraz selektyna P, a także integryna  $\alpha 4$ . Aby leukocyty mogły toczyć się po śródbłonku, wymagana jest odpowiednia potranslacyjna modyfikacja PSGL-1. Wstępna rekrutacja leukocytów uzależniona jest od oddziaływań między PSGL-1 a selektynami P i E<sup>(13)</sup>.

Kolejnym etapem procesu wynaczynienia leukocytów jest ich aktywacja zależna przede wszystkim od chemokin. Chemokiny są małowzrostkowymi, zasadowymi białkami należącymi do rodziny cytokin. Posiadają one m.in. zdolność stymulowania ukierunkowanej migracji komórek zapalnych *in vivo* oraz *in vitro*. Ta właściwość chemokin powoduje, że są one ważnymi mediatorami procesów zapalnych o różnych podłożach. Chemokiny unieruchomione w świetle naczynia krwionośnego na powierzchni komórek śródbłonka biorą czynny udział w procesie aktywacji integrzyn. Dochodzi wówczas do zwiększonego zgrupowania integrzyn na błonie komórkowej leukocytów i do zmiany ich konformacji w celu zwiększenia powinowactwa z cząsteczkami adhezji ko-

mórkowej CAM (*cell adhesion molecules*)<sup>(3,14-16)</sup>. Umożliwiają one w ten sposób ścisłą adhezję określonych subpopulacji leukocytów mających na swojej powierzchni odpowiednie receptory rozpoznające odpowiadające im ligandy na komórkach śródbłonka. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że strumień przepływającej krwi ma istotny wpływ na aktywację integrzyn przez chemokiny<sup>(17)</sup>. Ponadto chemokiny stymulują poruszanie się leukocytów w kierunku najbliższego połączenia komórek śródbłonka w celu zapoczątkowania procesu diapedezy<sup>(17,18)</sup>. Stwierdzono, że leukocyty, przedostając się przez śródbłonek do przestrzeni okołonaczyniowej, zwiększają liczbę niektórych receptorów dla chemokin na swojej powierzchni po to, aby szybko zareagować na chemokiny obecne w tkance poza światłem naczynia krwionośnego<sup>(19)</sup>.

Kolejnym etapem w procesie wynaczynienia leukocytów jest ich ścisła adhezja do ściany naczynia. Etap ten jest możliwy dzięki połączeniu integrzyn obecnych na powierzchni leukocytów z ich ligandami na powierzchni komórek śródbłonka. W wyniku ścisłej adhezji dochodzi do zmian w cytoszkieletcie leukocytów. Efektem tego jest zmiana kształtu komórki z kulistego na płaski, co pozwala leukocytowi silnie przylegać do śródbłonka. Leukocyt przestaje wówczas toczyć się i już nie jest narażony na silny prąd przepływającej krwi. Ponadto wytwarza on nibynóżki umożliwiające mu pełzanie po śródbłonku i dotarcie do miejsca, w którym między komórkami śródbłonka występują przerwy, co zapoczątkowuje proces diapedezy.

Ostatnim etapem procesu wynaczynienia leukocytów jest diapedeza. Jest to proces, w którym leukocyty przeciskają się pomiędzy komórkami śródbłonka lub rzadko przechodzą bezpośrednio przez same komórki śródbłonka do otaczającej tkanki<sup>(20)</sup>. Przemieszczanie się leukocytów uzależnione jest z jednej strony od ich aktywności. Wydzielają one enzymy proteolityczne, m.in. metaloproteinazy (*matrix metalloproteinases*, MMPs) i proteazy serynowe, w celu rozłożenia białek błony podstawnej i macierzy pozakomórkowej. Z drugiej strony jest to proces zależny również od komórek samego śródbłonka. W rezultacie dochodzi do rozluźnienia połączeń międzykomórkowych, a komórki śródbłonka, rozsuwając się, przepuszczają między sobą migrujące leukocyty.

## MECHANIZM DZIAŁANIA NATALIZUMABU

Natalizumab jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym w komórkach mysiego szpiczaka. Jego sekwencja jest w 80% ludzka, mysz jest jedynie region rozpoznający podjednostkę  $\alpha 4$  integrzyn. Masa cząsteczkowa natalizumabu wynosi 149 kDa. Jest on zaliczany do grupy immunomodulatorów, czyli leków wpływających na immunologiczną odpowiedź organizmu. Natalizumab wiąże się z podjednostką  $\alpha 4$

integryn  $\alpha 4\beta 1$  (*very late activating antigen*, VLA-4) i  $\alpha 4\beta 7$  obecnych na powierzchni prawie wszystkich leukocytów z wyjątkiem neutrofilów, uniemożliwiając w ten sposób łączenie się tych cząsteczek z ich ligandami<sup>(21)</sup>. Ligandami dla rodziny  $\alpha 4$  integryn są molekuly VCAM-1 (obecna na aktywowanych komórkach śródbłonna naczyń) i MAdCAM-1 (obecna na komórkach śródbłonna naczyń błon śluzowych m.in. jelit). Zablokowanie oddziaływania pomiędzy integryną i jej ligandem zapobiega transmigracji leukocytów przez śródbłonek do miejsca rozwoju reakcji zapalnej<sup>(22)</sup>. W warunkach *in vitro* natalizumab, wiążąc się z łańcuchem  $\alpha 4$  integryn, nie pozwala na przyłączenie się do nich takich ligandów, jak osteopontyna i fibronektyna z alternatywnie składaną domeną zawierającą segment-1 (*connecting segment-1*, CS-1). Fibronektyna jest głównym glikoproteinowym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej, a osteopontyna wytwarzana jest przez komórki parenchymy mózgu. *In vivo* natalizumab poprzez połączenie się z integryną  $\alpha 4$  nie pozwala na jej oddziaływanie z ligandami obecnymi w macierzy zewnątrzkomórkowej i na komórkach parenchymy. Uniemożliwia on w ten sposób dalszą rekrutację komórek zapalnych oraz zmniejsza immunologiczną aktywność komórek już aktywowanych. W SM natalizumab działa poprzez blokadę oddziaływania integryny  $\alpha 4\beta 1$  z jej ligandem VCAM-1<sup>(23)</sup>. Ponadto integryna ta może łączyć się również z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej. Zablokowanie oddziaływań  $\alpha 4\beta 1$  z fibronektyną (z alternatywnie składaną domeną zawierającą segment-1) i/lub osteopontyną może dodatkowo przyczynić się do hamowania reakcji zapalnej w OUN w przebiegu SM. Uważa się również, że natalizumab może hamować proces aktywacji limfocytów T w drugorzędowych narządach limfatycznych i ich reaktywację w OUN.

Natalizumab okazał się również dość skutecznym lekiem w terapii choroby Crohna, pomimo tego, że oddziałuje on przede wszystkim z leukocytami jednojądrowymi. Lek ten, blokując oddziaływanie integryny  $\alpha 4\beta 7$  z MAdCAM-1, uniemożliwia przemieszczanie się limfocytów T do jelita i tym samym zapobiega produkcji cytokin i chemokin niezbędnych do rekrutacji neutrofilów do miejsc zapalenia<sup>(24)</sup>. Ponadto zablokowanie cząsteczki  $\alpha 4\beta 7$  znajdującej się na limfocytach T pamięci hamuje ich przemieszczanie się do błony śluzowej jelita.

## OCENA SKUTECZNOŚCI NATALIZUMABU W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Skuteczność leczenia natalizumabem była oceniana w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych i kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trzeciej fazy. Jednym z nich było badanie AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in RR-MS) analizujące skuteczność natalizumabu w monoterapii SM, drugim – badanie SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in

Combination with Avonex (IFN- $\beta$ -1a) in Patients with MS], w którym oceniano skuteczność terapii natalizumabem w połączeniu z leczeniem IFN- $\beta$ -1a<sup>(25)</sup>.

Kryteria włączenia do badania AFFIRM<sup>(26)</sup> obejmowały m.in.:

1. EDSS 0,0-5,0;
2. minimum jeden rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
3. obecność typowych zmian w NMR.

Badani pacjenci otrzymywali 300 mg natalizumabu dożylnie lub placebo (w stosunku 2:1) co 4 tygodnie przez okres 116 tygodni. W badaniu tym podstawowymi parametrami oceny były ilość rzutów w ciągu roku oraz progresja choroby w skali EDSS w ciągu 2 lat. Ponadto oceniano w obrazach MRI obecności plak wychwytyjących gadolinę, ilości nowych plak lub zwiększenie objętości plak już istniejących w obrazach T2-zależnych, ilość zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych, ilość pacjentów bez rzutu choroby oraz progresję choroby mierzoną w skali MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)<sup>(27)</sup>.

Do badania AFFIRM włączono 942 pacjentów, z czego 627 otrzymywało natalizumab a 315 – placebo. Średni czas od rozpoznania choroby wyniósł 2 lata. Wykazano, iż monoterapia natalizumabem wpływała korzystnie na wszystkie analizowane parametry końcowe. W ciągu 2 lat stosowania leku zaobserwowano istotny statystycznie roczny spadek ilości rzutów o 68% ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą kontrolną oraz spadek ryzyka progresji choroby o 42% ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Podobnie wykazano, iż terapia natalizumabem zwiększała odsetek pacjentów bez rzutów choroby (67% vs 41%;  $p < 0,001$ )<sup>(21)</sup>. Udowodniono również korzystny wpływ leczenia natalizumabem na obraz NMR. Po 2 latach terapii zaobserwowano spadek ilości plak Gd+ o 92% (0,1 vs 1,2;  $p < 0,001$ ), zmniejszenie liczby nowych plak oraz hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych plak powiększających się o 83% (1,9 vs 11,0;  $p < 0,001$ )<sup>(28)</sup>.

Badanie SENTINEL obejmowało pacjentów z SM leczonym domięśniowymi iniekcjami interferonu beta-1a (IFN- $\beta$ -1a). Pacjenci ci byli randomizowani w stosunku 1:1, połowa pacjentów otrzymywała IFN- $\beta$ -1a z natalizumabem (300 mg), druga połowa – IFN- $\beta$ -1a z placebo, grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący wyłącznie IFN- $\beta$ -1a. Iniekcje natalizumabu wykonywane były co miesiąc przez 116 tygodni.

Kryteriami włączenia były:

1. EDSS 0,0-5,0;
2. czas leczenia IFN- $\beta$ -1a minimum 1 rok przed randomizacją;
3. minimum 1 rzut choroby w ciągu 1 roku przed randomizacją;
4. obecność typowych zmian w NMR.

Analizowane podstawowe i wtórne parametry końcowe były w tym badaniu identyczne jak w badaniu AFFIRM<sup>(27)</sup>.



<p>1. Brak skuteczności terapii SM interferonem beta czy octanem glatirameru.</p> <p>2. Odpowiedni okres od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego lub immunomodulacyjnego (tzw. <i>wash-out period</i>) (np. dla IFN-β – 6 tygodni, dla azatiopryny – 3 miesiące, dla mitoksantronu – 6 miesięcy).</p> <p>3. Nieobecność infekcji:                  – grzybiczych (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem leczenia;                  – wirusowych (szczególnie herpetycznych) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem leczenia;                  – innych infekcji oportunistycznych (szczególnie prątkami gruźlicy) w ciągu minimum 3 miesięcy przed włączeniem leczenia;                  – wirusem HIV.</p> <p>4. Badania laboratoryjne:                  – ilość krwinek białych: neutrofile: &gt;1500 komórek/<math>\mu</math>l, limfocyty: &gt;1000 komórek/<math>\mu</math>l;                  – liczba limfocytów T: CD4<sup>+</sup>: &gt;500 komórek/<math>\mu</math>l, CD8<sup>+</sup>: &gt;250 komórek/<math>\mu</math>l;                  – liczba limfocytów B: CD19<sup>+</sup> nie ma znaczenia we włączaniu do terapii natalizumabem.</p> <p>5. Nie ma bezwzględnej konieczności oznaczania obecności przeciwciał anti-JC czy obecności JC DNA przed włączeniem pacjenta do terapii natalizumabem.</p>
---

Tabela 1. Kryteria włączenia do terapii natalizumabem

Do badania włączono 1171 pacjentów, z czego 589 otrzymywało IFNβ-1a z natalizumabem, 582 chorych otrzymywało IFNβ-1a z placebo. Średni czas trwania SM wynosił 5 lat. Po 2 latach terapii wykazano, iż dodanie natalizumabu do IFNβ-1a powodowało redukcję rocznego współczynnika rzutów o 55% ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z placebo oraz zmniejszało ryzyko utrwalonego inwalidztwa o 24% ( $p = 0,02$ ). Wykazano również, że dwuletnia terapia łączona (IFNβ-1a + natalizumab) zmniejszała istotnie ilość nowych i powiększających się plak w obrazach T2-zależnych o 83% (0,9 vs 5,4;  $p < 0,001$ ), jak również ilość plak aktywnych wzmacniających się gadoliną o 89% (0,1 vs 0,9;  $p < 0,001$ )<sup>(25,27)</sup>.

### EFEKTY UBOCZNE STOSOWANIA NATALIZUMABU

Najczęstszymi objawami niepożądanymi po natalizumacie były bóle głowy, nudności, wymioty, pokrzywka i dreszcze. Obecność tych objawów nie powodowała wyłączenia pacjentów z badań klinicznych. W badaniu AFFIRM ilość ciężkich infekcji nie różniła się istotnie między pacjentami otrzymującymi natalizumab a tymi, którzy otrzymywali placebo (3,2% vs 2,6%). Reakcje anafilaktyczne po infuzji leku zaobserwowano u 5 pacjentów z badania AFFIRM<sup>(27)</sup>. W badaniu SENTINEL częstość poważniejszych infekcji była również podobna w obu grupach. Najpoważniejszym powikłaniem w przebiegu terapii natalizumabem była postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leuko-*

*encephalopathy*, PML). PML stwierdzono u 3 pacjentów leczonych natalizumabem: 2 z nich z rozpoznaniem SM było leczonych również IFNβ-1a, 1 pacjent otrzymywał natalizumab z powodu choroby Crohna<sup>(29)</sup>. Patomechanizm rozwoju PML wśród pacjentów leczonych anti-VLA-4 pozostaje nadal niejasny. Wirus JC rezyduje w komórkach nabłonkowych cewek nerkowych i w szpiku kostnym. Wykazano, iż w przypadku wystąpienia objawów PML sekwencja DNA wirusa była identyczna z tą, którą mają wirusy rezydujące w szpiku kostnym, a nie z tą, którą wykazują wirusy „nerkowe”. Dlatego też najprawdopodobniej do objawów PML przyczynia się ta komponenta działania natalizumabu, która działa na limfocyty B<sup>(29)</sup>.

W trakcie opisywanych badań klinicznych oceniano również występowanie przeciwciał przeciwko natalizumabowi. Było ono stwierdzane w obu badaniach, niezależnie od ich fazy i czasu trwania. W badaniach AFFIRM i SENTINEL stwierdzano obecność przeciwciał odpowiednio u 9% i 12% leczonych<sup>(30)</sup>. Przeciwciała przetrwały – definiowane jako występujące w dwóch oznaczeniach wykonywanych w odstępie minimum 42 dni – stwierdzono u 6% pacjentów w obu badaniach. Obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi prowadzi do obniżenia efektywności tego leku<sup>(31)</sup>.

### ZASADY LECZENIA NATALIZUMABEM

Ze względu na wystąpienie tak groźnego powikłania, jak PML, w czerwcu 2004 r. FDA (Food and Drug Admini-

<p>1. TYSABRI® jest dostępny wyłącznie i pod szczególnym nadzorem w ramach programu TOUCH™.</p> <p>2. TYSABRI® może być przepisywany pacjentom wyłącznie przez lekarzy zarejestrowanych w programie TOUCH™.</p> <p>3. Tylko centra kliniczne zarejestrowane i autoryzowane w ramach programu TOUCH™ mogą podawać pacjentom TYSABRI®.</p> <p>4. Tylko apteki zarejestrowane w ramach programu TOUCH™ mogą sprzedawać lek autoryzowanym centrom klinicznym.</p> <p>5. Lek mogą otrzymywać tylko ci pacjenci, którzy są zarejestrowani w programie TOUCH™.</p> <p>6. Wszyscy lekarze, farmaceuci, pracownicy autoryzowanych centrów klinicznych oraz pacjenci są kształceni w zakresie ryzyka terapii TYSABRI®.</p>
--

Tabela 2. Główne założenia programu TOUCH™

stration) w USA wycofała rejestrację natalizumabu. Od momentu wycofania tego leku z rynku cały czas trwały jednak intensywne prace nad przywróceniem go do kolejnych badań klinicznych, gdyż wyniki badań AFFIRM i SENTINEL były bardzo obiecujące. Po dokładnej analizie danych zebranych od wszystkich chorych leczonych natalizumabem ryzyko wystąpienia PML oceniono na 1:1000. Analiza ta spowodowała przywrócenie rejestracji natalizumabu do leczenia SM w czerwcu 2006 r. Ze względu na ww. powikłania leczenia natalizumabem zostały ustalone szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do tego leczenia<sup>(32,33)</sup>.

Powyzsze kryteria powinny być uwzględnione zawsze u tych pacjentów, którzy leczeni byli wcześniej takimi lekami, jak: mitoksantron, azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat czy mykofenolan mofetilu<sup>(33)</sup>.

Do programu TOUCH™ kwalifikuje się wyłącznie pacjenci, którzy spełniają poniższe kryteria:

1. Pacjent musi być zarejestrowany w programie TOUCH™.
2. Pacjent musi rozumieć ryzyko związane z przyjmowaniem leku, włącznie z możliwością wystąpienia PML.
3. Pacjent musi wypełnić formularz rejestracyjny oraz podpisać świadomą zgodę na udział w badaniu i potwierdzenie tego, iż został poinformowany o możliwych powikłaniach.
4. W przypadku przyjmowania leku pacjent musi informować swojego lekarza o każdym niepożądanym działaniu leku.
5. Pacjent musi informować o każdej zmianie lekarza prowadzącego terapię czy zmianie miejsca infuzji leku.

Obecnie w kilkunastu ośrodkach w USA odbywają się nowe badania kliniczne natalizumabu. Ich wyniki nie są jeszcze znane, jak również nie ma jeszcze danych dotyczących efektów wprowadzenia programu TOUCH™.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Sheremata W.A., Vollmer T.L., Stone L.A. i wsp.: A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999; 52: 1072-1074.
2. Hynes R.O.: Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
3. Marlin S.D., Springer T.A.: Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987; 51: 813-819.
4. Ben-Horin S., Bank I.: The role of very late antigen-1 in immune-mediated inflammation. *Clin. Immunol.* 2004; 113: 119-129.
5. Hemler M.E., Elices M.J., Parker C., Takada Y.: Structure of the integrin VLA-4 and its cell-cell and cell-matrix adhesion functions. *Immunol. Rev.* 1990; 114: 45-65.
6. Elices M.J., Osborn L., Takada Y. i wsp.: VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte inte-

grin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60: 577-584.

7. Wagner N., Löhler J., Kunkel E.J. i wsp.: Critical role for beta7 integrins in formation of the gut-associated lymphoid tissue. *Nature* 1996; 382: 366-370.
8. Hu M.C., Crowe D.T., Weissman I.L., Holzmann B.: Cloning and expression of mouse integrin beta p (beta 7): a functional role in Peyer's patch-specific lymphocyte homing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1992; 89: 8254-8258.
9. Muller W.A.: Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab. Invest.* 2002; 82: 521-533.
10. Berlin C., Berg E.L., Briskin M.J. i wsp.: Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* 1993; 74: 185-195.
11. Strauch U.G., Lifka A., Gossler U. i wsp.: Distinct binding specificities of integrins alpha 4 beta 7 (LPAM-1), alpha 4 beta 1 (VLA-4), and alpha IEL beta 7. *Int. Immunol.* 1994; 6: 263-275.
12. Danese S., Semeraro S., Marini M. i wsp.: Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: therapeutic implications for gut inflammation. *Dig. Liver Dis.* 2005; 37: 811-818.
13. Piccio L., Rossi B., Colantonio L. i wsp.: Efficient recruitment of lymphocytes in inflamed brain venules requires expression of cutaneous lymphocyte antigen and fucosyltransferase-VII. *J. Immunol.* 2005; 174: 5805-5813.
14. Hughes P.E., Pfaff M.: Integrin affinity modulation. *Trends Cell Biol.* 1998; 8: 359-364.
15. Johnston B., Butcher E.C.: Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration. *Semin. Immunol.* 2002; 14: 83-92.
16. Laudanna C., Kim J.Y., Constantin G., Butcher E.: Rapid leukocyte integrin activation by chemokines. *Immunol. Rev.* 2002; 186: 37-46.
17. Cinamon G., Shinder V., Alon R.: Shear forces promote lymphocyte migration across vascular endothelium bearing apical chemokines. *Nat. Immunol.* 2001; 2: 515-522.
18. Schenkel A.R., Mamdouh Z., Muller W.A.: Locomotion of monocytes on endothelium is a critical step during extravasation. *Nat. Immunol.* 2004; 5: 393-400.
19. Schreiber T.H., Schinder V., Cain D.W. i wsp.: Shear flow-dependent integration of apical and subendothelial chemokines in T-cell transmigration: implications for locomotion and the multistep paradigm. *Blood* 2007; 109: 1381-1386.
20. Engelhardt B., Wolburg H.: Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? *Eur. J. Immunol.* 2004; 34: 2955-2963.
21. Stüve O., Bennett J.L.: Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev.* 2007; 13: 79-95.
22. Simmons D.L.: Anti-adhesion therapies. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5: 398-404.
23. Kent S.J., Karlik S.J., Cannon C. i wsp.: A monoclonal antibody to alpha 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1995; 58: 1-10.
24. Sandborn W.J., Yednock T.A.: Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2372-2382.
25. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. i wsp.: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 911-923.
26. Dorsey E.R., Thompson J.P., Noyes K. i wsp.: Quantifying the risks and benefits of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 1524-1528.

27. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i wsp.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899-910.
28. O'Connor P.W., Goodman A., Willmer-Hulme A.J. i wsp. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62: 2038-2043.
29. Ransohoff R.M.: "Thinking without thinking" about natalizumab and PML. *J. Neurol. Sci.* 2007; 259: 50-52.
30. Rudick R.A., Sandrock A.: Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev. Neurother.* 2004; 4: 571-580.
31. Stüve O., Marra C.M., Jerome K.R. i wsp.: Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 743-747.
32. Sweet B.V.: Natalizumab update. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64: 705-716.
33. Gold R., Jawad A., Miller D.H. i wsp.: Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J. Neuroimmunol.* 2007; 187: 156-158.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.  
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.  
Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.  
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.  
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.  
Druk zamówienia znajduje się na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl)