

## Przeciwciała monoklonalne w leczeniu modyfikującym przebieg postaci remitująco-rzutowej stwardnienia rozsianego – stan obecny a perspektywy na przyszłość

Monoclonal antibodies in disease-modifying treatment of relapsing-remitting subtype of multiple sclerosis – current status and future perspectives

Katedra Farmakologii Kliniki Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Adres do korespondencji: Kamil Sarnecki, Katedra Farmakologii Kliniki Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel. kom.: 509 169 209, e-mail: k-sarnecki@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

W świetle badań ostatnich lat postać remitująco-rzutowa jest najczęściej rozpoznawaną odmianą stwardnienia rozsianego w Polsce, a przeciwciała monoklonalne są istotną alternatywą dla tych pacjentów, u których nieskuteczna okazuje się terapia pierwszego rzutu interferonem beta lub octanem glatirameru. Celem takiego leczenia immunomodulacyjnego jest ograniczenie postępu choroby na jej wczesnym etapie, w którym dominuje głównie komponenta zapalna nad zmianami neurodegeneracyjnymi, a więc w momencie, gdy prawdopodobieństwo osiągnięcia efektu terapeutycznego jest największe, przynajmniej teoretycznie. Obecnie przeciwciała monoklonalne, takie jak natalizumab, daklizumab, alemtuzumab i rituksymab, osłabiając na odpowiednim etapie aktywność komórek układu odpornościowego, skutecznie zmniejszają wielkość lub liczbę zmian w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu. Ponadto ograniczając nawroty choroby, mają pozytywny wpływ na stan kliniczny pacjentów. Jedynym odstępstwem od tej reguły okazuje się ustekinumab, który nie wykazuje efektywności w terapii. Decyzje o włączeniu leków drugiego rzutu, jakimi są przeciwciała monoklonalne w stwardnieniu rozsianym, powinno się podejmować w oparciu o stan ogólny pacjenta i jego choroby towarzyszące. W Polsce jest zarejestrowany tylko jeden z wyżej wymienionych terapeutów – natalizumab (Tysabri), pozostałe znajdują się w fazie badań klinicznych. Z ostatnich danych wynika, że niekiedy terapia tymi lekami (natalizumab, rytuksymab) pociąga za sobą groźne w skutkach działania niepożądane, zwłaszcza możliwość pojawienia się postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii mózgu. W przypadku stosowania alemtuzumabu istnieje z kolei duża skłonność do wywoływania zaburzeń autoimmunologicznych, głównie tarczycy. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie aktualnych danych z badań klinicznych nad skutecznością przeciwciał monoklonalnych w leczeniu postaci remitująco-rzutowej stwardnienia rozsianego, z jednoczesnym uwzględnieniem działań niepożądanych.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, epidemiologia, przeciwciała monoklonalne, natalizumab, daklizumab, alemtuzumab, rytuksymab, ustekinumab, skuteczność leczenia, działania niepożądane

### Summary

Recent studies indicate that relapsing-remitting subtype is the most common form of multiple sclerosis in Poland and that monoclonal antibodies appear to be an important option for patients not responding to first-line therapy with interferon beta or glatiramer acetate. The aim of such an immunomodulating therapy is to arrest progression of disease at its early phase, when inflammation predominates over neurodegeneration, i.e. at the time when chances for a therapeutic success are maximal, at least in theory. Currently available monoclonal antibodies, e.g. natalizumab, daclizumab, alemtuzumab and rituximab which inhibit immune cells, significantly reduce the size and number of lesions visualized by magnetic resonance imaging. Furthermore, by decreasing severity and frequency of relapses, they have a favourable effect on the patients' clinical condition. The only exception is ustekinumab, which proved ineffective in this setting.

Decision to start second-line drugs – in SM this means monoclonal antibodies – should be based on the patient’s general condition and coexisting diseases. In Poland only one antibody – natalizumab (Tysabri) has been registered in this indication, while the others are currently at the phase of clinical trials. Recently published data indicate that sometimes their use (natalizumab, rituximab) may have serious adverse effects, particularly development of progressive multifocal leukoencephalopathy. Use of alemtuzumab is associated with a high risk of autoimmune disorders, mainly of the thyroid. The aim of this article is a review of currently published clinical trials concerning the effectiveness of monoclonal antibodies in the treatment of relapsing-remitting subtype of multiple sclerosis, with a special emphasis on their adverse effects.

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, monoclonal antibody, natalizumab, daclizumab, alemtuzumab, rituximab, ustekinumab, therapeutic efficacy, side effects

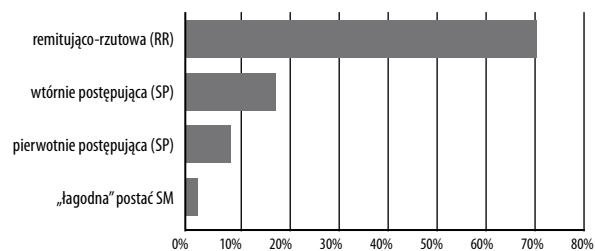
## WPROWADZENIE

**S**twardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM), przewlekła choroba ośrodkowego układu nerwowego rozpoznawana przede wszystkim u młodych dorosłych, stanowi coraz poważniejszy problem społeczny. Szacuje się, że zapadalność na tę jednostkę chorobową w skali roku dla populacji europejskiej wynosi około 4,3 przypadku na 100 000 osób. Istotny wpływ na wskaźnik epidemiologiczny ma fakt, iż pierwsze objawy SM, należące do tzw. klinicznie izolowanego zespołu (*clinical isolated syndrome*, CIS), nie są podstawą do rozpoznania choroby. Według przyjętych kryteriów McDonald’a dopiero kolejne wystąpienie rzutu, bądź wykazanie zmian progresywnych w rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance*, MR), skłania ku postawieniu diagnozy SM. Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby do pojawienia się kolejnych zmian w obrazie klinicznym bądź w MR nie jest ściśle ustalony ze względu na indywidualny przebieg choroby i może znacząco wpływać na ocenę współczynnika zachorowalności.

SM dotyka dwukrotnie częściej kobiety niż mężczyzn, a częstość występowania w ogólnej populacji europejskiej wynosi około 80 na 100 000 mieszkańców. Interesująca jest zmienna zapadalność na tę jednostkę chorobową w zależności od szerokości geograficznej, mianowicie obserwuje się zwiększoną skłonność do zachorowań wśród mieszkańców Europy Północnej w stosunku do krajów śródziemnomorskich. Dla porównania, częstość występowania SM na terenach skandynawskich sięga nawet 180 na 100 000 mieszkańców, a w Polsce liczba ta wynosi 55. Należy jednak pamiętać, że są to tylko dane orientacyjne<sup>(1,2)</sup>. W zależności od przebiegu choroby SM klasyfikuje się klinicznie na postaci: remitująco-rzutową (*relapsing-remitting*, RR), wtórnie postępującą (*secondary progressive*, SP) lub pierwotnie postępującą (*primary progressive*, PP)<sup>(3)</sup>. Dodatkowo wyróżnia się postać rzutowo-postępującą (*progressive relapsing*, PR), którą sytuuje się na granicy postaci RR i SP lub niezależnie od początku trwania choroby<sup>(4)</sup>. Na podstawie wielośrodkowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce oceniono częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych SM (rys. 1). Najczęstszą z nich jest postać RR (70,5%), w dalszej kolejności wymienia się SP (16,8%), PP (8,4%) i „łagodna” postać SM (2,5%)<sup>(5)</sup>. To właśnie osoby

z postacią RR stanowią najliczniejszą grupę chorych poddawanych terapii immunomodulacyjnej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, dla których schemat leczenia interferonem beta (IFN-β) lub octanem glatirameru (GA) okazuje się nieskuteczny. Leczenie ingerujące w układ immunologiczny jest uzasadnione nie tylko ze względu na znaczącą liczbę chorych w tej grupie – głównym celem immunoterapii jest ograniczenie częstości rzutów i spowolnienie postępującego procesu chorobowego. Przyjmuje się, że większość pacjentów z upływem czasu, w wyniku progresji choroby, przechodzi z postaci remitująco-rzutowej do wtórnie postępującej, która w odróżnieniu od poprzedniej charakteryzuje się zmniejszeniem liczby nawrotów choroby, ale za to z bardziej nasilonymi objawami neurologicznymi<sup>(4)</sup>.

Etiopatogeneza SM jest złożona, a czynnik wywołujący kaskadę aktywnego procesu w układzie nerwowym, który prowadzi do wystąpienia deficytów neurologicznych, nie został precyzyjnie zdefiniowany. Szereg badań naukowych sugeruje autoimmunologiczną naturę choroby, w której nadreaktywne przeciwciała i komórki układu odpornościowego atakują antygeny osłonek mielinowych, co w konsekwencji prowadzi do powstania ognisk demielinizacyjnych (tzw. pląków) w ośrodkowym układzie nerwowym<sup>(6)</sup>. Dlatego też większość pacjentów w okresie wystąpienia nawrotu choroby (tzw. rzutu) odpowiada na doraźne podawanie kortykosteroidów metodą pulsów, z których najczęstsze zastosowanie ma metyloprednizolon<sup>(7)</sup>. Ingerencja w układ odpornościowy przy użyciu przeciwciał monoklonalnych jest jedną z nowych opcji terapeutycznych, mających istotny wpływ na przebieg procesu chorobowego SM, ale ze względu na nieustalony czynnik



Rys. 1. Częstość występowania postaci SM w Polsce wg Kulakowskiej i wsp.

wywołujący proces autoimmunizacji leczenie przyjmuje charakter immunoterapii niespecyficzej<sup>(8)</sup>. Niekiedy takie rozwiązanie niesie ze sobą poważne konsekwencje, które wynikają z zahamowania reakcji immunologicznych na różnych etapach. Większość leków z tej grupy jest w fazie badań klinicznych, niemniej wiele stosuje się od dawna – w innych schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym. Obecnie jedynym zarejestrowanym przeciwciałem monoklonalnym w terapii SM (od 2006 roku) jest natalizumab (Tysabri). Ocenę skuteczności leku opiera się najczęściej na rejestrowaniu u chorych zmian w obrazie MR, na obliczaniu procentowej redukcji nawrotów choroby lub przyznawaniu punktów odpowiednio według rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS)<sup>(9)</sup>. Obecnie spośród przeciwciał w fazie badań klinicznych znajdują się: daklizumab (faza III), alemtuzumab (faza III), rytuksymab (faza II), ustekinumab (faza II).

Celem tej pracy jest wykazanie i porównanie skuteczności użycia przeciwciał monoklonalnych w leczeniu postaci RR SM, w oparciu o procentową redukcję rzutów choroby i zaobserwowanych w tym czasie zmian w MR, z uwzględnieniem pojawiających się podczas terapii działań niepożądanych.

### NATALIZUMAB

Natalizumab jako przeciwciało monoklonalne pod nazwą Tysabri zostało dopuszczone do użycia w leczeniu SM w 2006 r. Według Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) jest on stosowany w postaci RR SM, gdy choroba wykazuje wysoką aktywność, pomimo leczenia IFN- $\beta$  (bądź GA), lub przyjmuje ciężki przebieg i postępuje w krótkim czasie<sup>(10)</sup>.

Mechanizm działania leku polega na blokowaniu adhezji limfocytów T do komórek śródbłonka bariery krew-mózg. Humanizowane przeciwciało jest skierowane przeciwko  $\alpha 4\beta 1$ -integrynie (VLA-4) znajdującej się na aktywnych limfocytach. W ten sposób zostaje przerwana interakcja z molekułą adhezyjną VCAM-1 na powierzchni śródbłonka naczyń mózgowych i nie dochodzi do przechodzenia komórek zapalnych do mózgu. Według badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych z ostrym eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (*acute experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE), które jest zwierzęcym modelem SM, podczas stosowania natalizumabu wykazano u nich przyżyciowo mechanizm blokujący ściśle przyleganie znakowanych ludzkich limfocytów T do komórek śródbłonka. Lek nie wpływał jednak znacząco ani na eliminację etapu toczenia się ich po śródbłonku, ani na mechanizm ich przechodzenia przez śródbłonek. W ten sposób proces przedostawania się limfocytów przez barierę krew-mózg nie jest całkowicie wyeliminowany, ale mimo wszystko natalizumab w znacznym stopniu hamuje napływ tych komórek do tkanek mózgowych i ogranicza tym samym powstawanie ognisk demielinizacyjnych<sup>(11,12)</sup>. Z ostatnich badań wynika także, że lek oprócz interakcji z integryną oddziałuje na inne komórki układu odpornościowego, co objawia się wzrostem odpowiednich cytokin pro- i przeciwzapalnych w surowicy pacjentów z RR SM.

Zagadnienie to wymaga jednak jeszcze wielu badań i obserwacji<sup>(13)</sup>. Skuteczność i bezpieczeństwo działania leku w SM zostały ocenione w kilku badaniach z zastosowaniem dużej liczby pacjentów. Między innymi w randomizowanym badaniu AFFIRM, w którym brało udział 942 pacjentów z postacią RR SM, z których 627 otrzymywało natalizumab w dawce 300 mg dożylnie raz w tygodniu, zaś 315 placebo. Wyniki zostały porównane po roku i po dwóch latach. Głównym celem eksperymentu było porównanie częstości nawrotów choroby w ciągu roku, a także ocena progresji choroby. Badanie wykazało, że natalizumab redukuje ryzyko postępu niesprawności w ciągu 2 lat o 42% w porównaniu z grupą placebo. Częstość rzutów choroby po leczeniu natalizumabem została zmniejszona o 68% w skali roku. Pojawienie się nowych lub powiększenie istniejących zmian w MR (w sekwencji T2) zredukowano do 83%, a odpowiednio nowe aktywne zmiany w MR (gadolino +) zminimalizowano do 92% w ciągu 2 lat. Do działań niepożądanych można zaliczyć częstsze reakcje alergiczne (9% leczonych vs 4% placebo) oraz częstsze skargi pacjentów na zmęczenie (27% leczonych vs 21% placebo) i ból stawów (19% leczonych vs 14% placebo)<sup>(14)</sup>.

W badaniu SENTINEL wszyscy pacjenci otrzymywali IFN- $\beta$  w dawce 30  $\mu$ g domięśniowo raz w tygodniu. Pięciuset osiemdziesięciu dziewięciu z nich otrzymywało dodatkowo natalizumab w dawce 300 mg dożylnie raz w miesiącu, a 582 stanowiło grupę kontrolną otrzymującą placebo. Wyniki dowiodły, że skojarzone leczenie wiąże się ze zmniejszeniem rocznego wskaźnika nawrotu choroby o 55% w okresie dwóch lat (0,34 vs 0,75) oraz redukcją nowych lub powiększających się zmian w MR (w sekwencji T2) o 83% (0,9 vs 5,4) w porównaniu z monoterapią IFN- $\beta$ . Dane te wskazują na korzyści płynące z łączenia w terapii RR SM IFN- $\beta$  z natalizumabem. Więcej działań niepożądanych zanotowano w grupie osób leczonych oboma tymi lekami, w postaci niepokoju, zapaleń gardła i zatok, obrzęków obwodowych; oprócz tego zarejestrowano także dwa przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) (w tym jeden śmiertelny)<sup>(15)</sup>.

Kolejnym badaniem przeprowadzonym z użyciem natalizumabu była próba GLANCE, w której brało udział 110 pacjentów. Celem było wykazanie bezpieczeństwa i tolerancji leku po jego dodaniu do terapii skojarzonej z GA u 55 pacjentów z RR SM, w porównaniu z 55 osobami z grupy przyjmujących sam GA. Obserwacja po zakończeniu badania obejmowała ocenę rozwoju zmian w MR. Wszyscy uczestnicy kwalifikowani do udziału w GLANCE przed wstąpieniem do programu byli uprzednio leczeni GA przez minimum rok i doświadczyli co najmniej jednego nawrotu choroby. W trakcie badania 110 pacjentów otrzymywało GA w dawce 20 mg podskórnie raz na dobę przez 20 tygodni, natomiast grupa badana (n=55) otrzymywało dodatkowo natalizumab w dawce 300 mg dożylnie raz w miesiącu. Wyniki tego badania wskazują, że skojarzone leczenie przynosi znaczną redukcję zmian w obrazie MR. Nowe zmiany obserwowane w MR (gadolino +) uległy zmniejszeniu w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią GA (0,6 vs 2,3) o 74%, a progresja wielkości istniejących już zmian

w sekwencji T2-zależnej uległa zmniejszeniu o 62% (0,5 grupa badana vs 1,3 grupa placebo). Ogólne wnioski wynikające z przeprowadzonego badania wskazują, że połączenie GA i natalizumabu pozwala na znaczną redukcję zmian w MR, a 6-miesięczna terapia skojarzona wydaje się bezpieczna i dobrze tolerowana<sup>(16)</sup>.

Po pierwszej rejestracji natalizumabu w 2004 roku u trzech pacjentów po leczeniu tym lekiem stwierdzono PML<sup>(17,18)</sup>, którą wywołuje wirus JC – jest to typowe zakażenie oportunistyczne, związane z obniżoną odpornością organizmu<sup>(19,20)</sup>. Z tego powodu rejestracja leku została na pewien czas wstrzymana. Po dokładnym przebadaniu osób leczonych dotychczas natalizumabem nie stwierdzono jednak więcej takich przypadków, a lek został ponownie dopuszczony do użytku w 2006 roku i do dziś może być stosowany w szczególnych przypadkach chorych na postać RR SM<sup>(10)</sup>. W sumie od ostatniej rejestracji do listopada 2009 roku odnotowano 28 przypadków PML potwierdzonych badaniem na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym i obrazowaniem MR u pacjentów poddanych terapii natalizumabem<sup>(21)</sup>. Jakkolwiek możliwość wystąpienia PML w trakcie leczenia natalizumabem jest wpisana w ryzyko tej terapii, to jednak korzyści płynące ze skuteczności tego leku w leczeniu RR SM przemawiają za jego stosowaniem jako alternatywy dla nieskutecznej terapii IFN- $\beta$  lub GA, a także w przypadku choroby przyjmującej skrajnie agresywny przebieg.

### DAKLIZUMAB

Daklizumab to przeciwciało monoklonalne, wyjściowo stosowane w zapobieganiu odrzutu przeszczepionej nerki<sup>(22)</sup>. Mechanizm działania leku obejmuje blokowanie łańcucha  $\alpha$  receptora dla interleukiny 2 (IL-2R), znanego jako CD25, co wpływa na zahamowanie szlaku sygnałowego w odpowiednich komórkach odpornościowych organizmu<sup>(23)</sup>. Wykorzystanie tej właściwości u chorych z SM znajduje swoje uzasadnienie w ograniczeniu ekspansji autoreaktywnych limfocytów T, które miałyby doprowadzać do powstania ognisk zapalnych w mózgu<sup>(24)</sup>. W niedawno opublikowanych badaniach z analizą *ex vivo* limfocytów pobranych od pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z daklizumabem oprócz zmniejszenia liczby limfocytów T (FoxP3+) zaobserwowano paradoksalny wzrost liczby komórek NK (CD56). Wykazano także, że przeciwciała blokują sygnał pochodzący z IL-2R we wszystkich limfocytach T, ale po jakimś czasie rozwija się tolerancja i pojawia się słaby impuls przekazywany przez receptor dla IL-2. Odwrotnie zachowują się komórki NK, które nie są blokowane przez daklizumab, a mimo wszystko dochodzi do ich proliferacji wraz ze wzrostem cytotoksyczności, co najprawdopodobniej ma związek z blokowaniem IL-2R na limfocytach T. Badanie to pokazuje, że ingerencja przeciwciałami monoklonalnymi w szlak IL-2 z CD25 wiąże się z wpływem na co najmniej dwie populacje komórek, tj. limfocytów T (FoxP3+) i komórek NK (CD56)<sup>(25)</sup>. Ta specyficzna immunoregulacja może mieć potencjalne znaczenie w leczeniu chorób autoimmunologicznych lub posłużyć jako marker skuteczności terapii<sup>(26)</sup>.

W 2010 roku zostały przedstawione wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy pod nazwą CHOICE, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Celem była ocena, czy daklizumab zastosowany w terapii skojarzonej zmniejsza progresję choroby u pacjentów z aktywną postacią RR SM, leczonych dodatkowo IFN- $\beta$ . Badanie obejmowało 230 uczestników, którzy zostali przydzieleni do trzech grup, otrzymujących odpowiednio IFN- $\beta$  i daklizumab podskórnie w dawce 2 mg/kg co 2 tygodnie (duża dawka daklizumabu), IFN- $\beta$  i daklizumab podskórnie w dawce 1 mg/kg co 4 tygodnie (mała dawka daklizumabu) lub IFN- $\beta$  i placebo (grupa kontrolna). Wyniki w oparciu o obraz MR mózgu wykonywanego co 4 tygodnie od 8. do 24. tygodnia eksperymentu zostały przedstawione jako całkowita liczba nowych lub powiększenie się istniejących zmian (gadolino +). Badanie pokazało, że stosunek średniej liczby wspomnianych zmian różnił się w zależności od grupy badanej i wynosił: 1,32 (duża dawka daklizumabu), 3,58 (mała dawka daklizumabu) oraz 4,75 (grupa kontrolna). Można więc stwierdzić, że zmiany w MR w trakcie terapii skojarzonej IFN- $\beta$  z dużą dawką daklizumabu zostały zmniejszone o 72% w stosunku do terapii samym IFN- $\beta$ . W dodatkowych badaniach farmakodynamicznych okazało się również, że u pacjentów otrzymujących daklizumab zarówno w małej, jak i dużej dawce doszło do 7-8-krotnego zwiększenia liczby komórek NK w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą sam IFN- $\beta$ . Działania niepożądane były porównywalne we wszystkich grupach badanych<sup>(27)</sup>. Głównym celem innego badania klinicznego II fazy z zastosowaniem daklizumabu u chorych na postać RR SM była ocena wpływu tego leczenia na obraz MR. Do eksperymentu byli dobierani pacjenci leczeni IFN- $\beta$ , ale z nawrotami choroby i zmianami w obrazie MR (po wzmocnieniu kontrastowym). Uczestnicy byli oceniani od 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii do 27,5 miesiąca po wdrożeniu leczenia. Daklizumab w dawce 1 mg/kg był podany odpowiednio dwukrotnie w pierwszym miesiącu badania, a następnie stosowany co 4 tygodnie w tej samej dawce. Leczenie IFN- $\beta$  kontynuowano przez 5,5 miesiąca od momentu rozpoczęcia podawania daklizumabu, ale u pacjentów z nawrotami choroby w obrazie MR przywracano ponownie leczenie IFN- $\beta$ . Ze względu na stosunkowo małą liczbę osób biorących udział w badaniu trudno o dokładną statystykę, ale wnioski końcowe z badania sugerują skuteczność daklizumabu – zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z IFN- $\beta$ . Lek powodował znaczną redukcję zmian w MR po wzmocnieniu kontrastem i poprawę kliniczną stanu pacjentów z postacią RR SM słabo kontrolowaną przez sam IFN- $\beta$ <sup>(28)</sup>. Wyniki badania CHOICE i omówionego powyżej badania II fazy, wskazującego na efektywność daklizumabu w leczeniu RR SM, skłoniły do zaplanowania kolejnych prób klinicznych. Obecnie lek jest testowany na 600 pacjentach w programie SELECT, będącym badaniem fazy IIB. Celem ma być dalsza ocena skuteczności monoterapii daklizumabem na podstawie obserwowanych zmian w MR i częstości rocznych rzutów choroby. Pacjenci biorący udział otrzymują odpowiednio: daklizumab podskórnie w dawkach 150 mg, 300 mg lub placebo

co 4 tygodnie<sup>(29)</sup>. Jednym z największych kroków w kierunku doprowadzenia daklizumabu do rejestracji leku w leczeniu postaci RR SM jest zaplanowane badanie kliniczne III fazy DECIDE, które rozpoczęto w marcu 2010 roku, a zakładany koniec przypada na styczeń 2014 roku. Do tego wieloośrodkowego badania z randomizacją i zastosowaniem podwójnie ślepej próby zostało włączonych około 1500 pacjentów w wieku 18-55 lat w 28 krajach. Uczestnicy mają otrzymywać odpowiednio daklizumab lub IFN- $\beta$ . Celem programu badawczego ma być wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii tym lekiem w porównaniu z IFN- $\beta$  – oceniane jest zmniejszenie częstości występowania nawrotów SM<sup>(30,31)</sup>.

### ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej B-komórkowej, u pacjentów, u których nie obserwuje się pozytywnej odpowiedzi na chemioterapię<sup>(32)</sup>. Mechanizm jego działania obejmuje długotrwałe zmniejszenie ekspresji glikoproteiny CD52, znajdującej się głównie na powierzchni zarówno limfocytów prawidłowych, jak i nowotworowych, na drodze cytotosyczości zależnej od dopełniacza (CDC) i cytotosyczości zależnej od przeciwciał (ADCC). W ostatnich badaniach z użyciem alemtuzumabu prowadzonych na zwierzętach, u których uzyskano odpowiednią ekspresję ludzkiego CD52, obserwowano przejściowy wzrost stężenia cytokin w surowicy z jednoczesnym zmniejszeniem liczby limfocytów obwodowych. Obok limfopenii we krwi obwodowej stwierdzono nieznaczny ubytek tych komórek w narządach limfatycznych. Zjawisko to ma prawdopodobnie związek ze stosunkowo niską częstością występowania zakażeń podczas leczenia alemtuzumabem. W toku prowadzonego eksperymentu okazało się także, że w mechanizmy działania leku zaangażowane są pośrednio komórki linii granulocytarnej, jak również komórki NK, ponieważ usunięcie ich z organizmu zwierząt znacznie zmniejszało skuteczność tego leku<sup>(33)</sup>. Alemtuzumab, który nadal jest przedmiotem badań, to obiecująca alternatywa leczenia postaci RR SM. Pierwsze próby oceny skuteczności terapii tymi przeciwciałami monoklonalnymi u pacjentów z SM przeprowadzono w 1991 roku na małych grupach chorych z postacią SP SM lub wczesną agresywną postacią RR SM. Te wstępne badania na ograniczonej liczbie pacjentów przyniosły orientacyjną ocenę skuteczności leku. Wśród osób z RR SM uzyskano znaczną redukcję stopnia niepełnosprawności, a także zmniejszenie częstości rocznych nawrotów choroby o ponad 90%. Wśród osób z postacią SP SM pomimo redukcji zmian w MR i obrazie klinicznym obserwowano dalszą postępującą niepełnosprawność ocenianą w skali EDSS<sup>(34)</sup>. Pozytywne próby leczenia alemtuzumabem na nielicznych grupach chorych z RR SM przyczyniły się do zaplanowania badania II fazy pod nazwą CAMMS223. W badaniu wzięło udział 334 chorych na RR SM we wczesnym stadium (czas trwania choroby do 3 lat). To wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne miało na celu porównanie

skuteczności tego leku z IFN- $\beta$ , z uwzględnieniem oceny częstości rzutów i stopnia niepełnosprawności w oparciu o skalę EDSS. Pacjenci przydzieleni do trzech grup otrzymywali odpowiednio dożylnie alemtuzumab w dawkach 12 mg lub 24 mg w cyklach kilkudniowych lub IFN- $\beta$  w dawce 44  $\mu$ g 3 razy w tygodniu przez 3 lata. Z wyników przeprowadzonego badania wynika, że alemtuzumab w porównaniu z IFN- $\beta$  zmniejsza ryzyko trwałego inwalidztwa o 71% i redukuje częstość nawrotów choroby o 74% (dawka 12 mg – 69%, 24 mg – 79%). Zmiany w MR (T2-zależne) zmniejszyły się we wszystkich grupach, ale największą ich redukcję zaobserwowano między 12. a 24. miesiącem leczenia w grupie pacjentów otrzymujących alemtuzumab. Okazało się także, że objętość mózgu w MR (w sekwencji T1) uległa zmniejszeniu o 0,2% na tle zmian atroficznych u osób leczonych IFN- $\beta$ , a więc choroba ciągle wykazywała postęp podczas leczenia. Przeciwnie było w grupach badanych z alemtuzumabem, gdzie zaobserwowano wzrost objętości mózgu o 0,9%, co mogłoby sugerować hamujący wpływ leczenia na neurodegenerację komórek ośrodkowego układu nerwowego. Oprócz niewątpliwie korzystnego wpływu leku i wysokiej efektywności w porównaniu z IFN- $\beta$  w leczeniu wczesnej postaci RR SM zaobserwowano stosunkowo dużą częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii alemtuzumabem. W grupie pacjentów leczonych tym przeciwciałem monoklonalnym stwierdzono zwiększoną zapadalność na samoistną płamicę małopłytkową o podłożu autoimmunologicznym (2,8%) w porównaniu z IFN- $\beta$  (0,9%). Była ona powodem jednego zgonu. Wśród uczestników leczonych alemtuzumabem rozwinęły się też trzy nowotwory (chłoniak Burkitta niezwiązany z EBV, rak piersi i rak szyjki macicy *in situ*), a wśród poddanych terapii IFN- $\beta$  – rak okrężnicy. Nie stwierdzono pojawienia się zakażeń oportunistycznych, tj. groźnej w skutkach PML, ani zapalenia płuc, które wystąpiły w trakcie leczenia natalizumabem. Zaobserwowana została jedynie niewielka przewaga łagodnych zakażeń układu oddechowego w porównaniu z grupą leczoną IFN- $\beta$ . Często pojawiająca się reakcja na wlew dożylny przeciwciał monoklonalnych, związana z uwolnieniem cytokin prozapalnych, była leczona steroidami i lekami przeciwhistaminowymi. Zabiegi te znacząco zredukowały występujące nawet u ponad 90% pacjentów objawy grypopodobne, tj. ból głowy, wysypkę czy gorączkę. Najistotniejszym działaniem niepożądanym alemtuzumabu jest duża skłonność do pojawienia się schorzeń autoimmunologicznych. Szacuje się, że u około 20-30% pacjentów rozwijają się zaburzenia funkcji tarczycy (głównie nadczynność)<sup>(35)</sup>. W toku ostatnich badań wykazano, że predyspozycja do pojawienia się autoimmunizacji ma związek z wysokim poziomem IL-21 w surowicy krwi pacjentów leczonych alemtuzumabem. Duże stężenie tej interleukiny w organizmie prowadzi do zwiększonego obrotu limfocytów T, poprzez wzrost proliferacji i apoptozy tych komórek, co wywiera pośredni wpływ na wtórny rozwój zjawisk autoimmunizacji. Wśród leczonych przeciwciałem monoklonalnym ze schorzeniami autoimmunologicznymi występowały ponad dwukrotnie wyższe wartości IL-21 niż u osób bez tych

schorzeń. Szacuje się, że oznaczenie poziomu tej interleukiny ma wartość prognostyczną na poziomie około 70%. Fakt ten może być pomocnym wskaźnikiem przy podejmowaniu decyzji o włączeniu terapii alemtuzumabem u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby autoimmunologiczne<sup>(36)</sup>. Wydaje się, że alemtuzumab to nowy kierunek leczenia modyfikującego przebieg RR SM. Zastosowanie tych przeciwciał monoklonalnych jest uzasadnione głównie u osób z chorobą o krótkim czasie trwania, u których można uzyskać jeszcze długotrwałe korzyści na wczesnym etapie choroby<sup>(35)</sup>. W postaci SP SM dochodzi do zmian neurodegeneracyjnych na tle niezapalnym, dlatego też nie obserwuje się już znacznej regresji zmian. Problem stanowi jednak wysokie ryzyko pojawienia się chorób autoimmunologicznych tarczycy, jak również plamicy małopłytkowej, o których nie można zapominać przed rozpoczęciem terapii tym lekiem. Test z oznaczeniem poziomu IL-21 może okazać się przyszłościowym wskaźnikiem, na podstawie którego będzie można oceniać ryzyko wystąpienia tych powikłań. Obecnie alemtuzumab jest oceniany w badaniu klinicznym III fazy CAMMS-323 (CARE-MS1), zapoczątkowanym we wrześniu 2007 roku, w którym bierze udział 581 pacjentów z wczesną aktywną postacią RR SM, randomizowanych do alemtuzumabu lub IFN- $\beta$ <sup>(37)</sup>. Drugi równoległe prowadzony program pod nazwą CAMMS-324 (CARE-MS2) obejmuje około 800 pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu IFN- $\beta$  lub GA. Osoby te otrzymują losowo IFN- $\beta$  lub alemtuzumab<sup>(38)</sup>. Celem badań jest dalsza ocena skuteczności leku zarówno jako terapii wstępnej RR SM, jak i alternatywy w przypadku nieskuteczności IFN- $\beta$  i GA, z uwzględnieniem działań niepożądanych występujących podczas terapii.

### PRZECIWCIAŁA ANTY-CD20 (RYTUKSYMAB, OKRELIZUMAB)

Rytuksymab może być stosowany w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego, tj. chłoniaków typu niezaradkowego, przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej i ciężkich postaci reumatoidalnego zapalenia stawów<sup>(39-41)</sup>. Lekiem jest chimeryczne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi CD20 na powierzchni limfocytów B, także pre-B, a więc potencjalnie leczyć nim można choroby przebiegające z nadaktywnością powyższych komórek. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że lek nie angażuje w swoje działanie komórek macierzystych szpiku kostnego i komórek produkujących przeciwciała (plazmatycznych), ze względu na brak ekspresji CD20 na ich powierzchni<sup>(42)</sup>. Próby użycia rytuksymabu w SM podejmowano w badaniach klinicznych II fazy pod nazwami HERMES i OLYMPUS. Program OLYMPUS obejmował chorych na postać PP SM, u których stosowano cykle dożylnie rytuksymabu lub placebo. Wyniki okazały się niezbyt zadowalające, ponieważ stwierdzono podobne zmiany w progresji choroby w obu grupach (rytuksymab i placebo)<sup>(43)</sup>. Badanie pod kryptonimem HERMES miało z kolei na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu u chorych na RR SM. Badanie

kliniczne II fazy, w którym brało udział 104 pacjentów, było przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i trwało 48 tygodni. Główny punkt końcowy stanowiła całkowita liczba zaobserwowanych zmian w MR (gadolino +). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: otrzymującej cykl rytuksymabu w dawce 1000 mg (n=69) lub placebo (n=35). Wyniki wydają się obiecujące, ale należy pamiętać, że ze względu na niewielką populację osób włączonych do badania wnioski z niego mogą być obciążone błędem. Niemniej jednak przeciwciała monoklonalne podawane pacjentom okazały się skuteczne, o czym świadczyły zarówno obraz radiologiczny mózgu, jak i zmniejszona liczba nawrotów choroby w porównaniu z grupą osób otrzymujących placebo. Wśród uczestników leczonych rytuksymabem zaobserwowano średnio 0,5 wzmocnienia zmian w obrazie MR (gadolino +), a wśród grupy placebo – średnio 5,5, co przemawia za redukcją około 90%. Redukcja nawrotów choroby była większa w grupie leczonej rytuksymabem w 24. tygodniu w porównaniu z placebo (85,5% vs 65,7%); w 48. tygodniu wyniosła 79,7% (vs 60% w grupie placebo). W czasie leczenia przeciwciałem monoklonalnym stwierdzono ponad 95% zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej. Badanie HERMES wskazuje na skuteczność terapii rytuksymabem w RR SM. Ze względu na krótkotrwałość przeprowadzonego badania trudno mówić o działaniach niepożądanych związanych z przewlekłą terapią tym lekiem. Podczas badania zaobserwowano jedynie znacznie zwiększoną częstość występowania dreszczy, nudności, gorączki, zmęczenia i świądu w grupie osób przyjmujących rytuksymab w stosunku do placebo (78,3% vs 40%), związanych z uwolnieniem cytokin w mechanizmie lizy komórek B. Pacjenci leczeni przeciwciałami monoklonalnymi wykazywali także większą tendencję do zakażeń układu moczowego (14,5% vs 8,6%) i zapalenia zatok (13% vs 8,6%). Dane o odległych skutkach ubocznych i bezpieczeństwie leku dotyczą terapii innych schorzeń niż SM – wskazuje się na możliwość pojawienia się zakażeń oportunistycznych podczas leczenia tymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym PML. W świetle badania HERMES skuteczność rytuksymabu dowodzi roli limfocytów B w patofizjologii RR SM. Jednorazowy cykl z użyciem leku ogranicza zmiany zapalne w mózgu i częstość rzutów choroby, ale do jednoznacznego wykazania skuteczności rytuksymabu potrzebne są badania kliniczne obejmujące większą liczbę chorych i dłuższy okres obserwacji<sup>(44,45)</sup>. Pojawienie się przeciwciał antychimerycznych w surowicy u prawie jednej czwartej pacjentów leczonych rytuksymabem (24,6%) przyczyniło się do zaprojektowania leków humanizowanych, tj. okrelizumabu i oftamumabu. Jak dotąd nie istnieją dowody, iż obecność niepożądanych przeciwciał antychimerycznych ma wpływ na zmniejszenie skuteczności leku czy też pojawienie się działań niepożądanych. Jednak idąc za korzystnym wpływem terapii rytuksymabem w RR SM, próbuje się wdrażać udoskonalone przeciwciała humanizowane u pacjentów z RR SM, które obecnie są obiektem badań głównie w leczeniu RZS i chłoniaków B-komórkowych. Przeciwciała II generacji, do których należy okrelizumab i oftamumab, mają zmniejszać

Nazwa przeciwciała monoklonalnego	Nazwa badania klinicznego	Wyniki badania	Istotne lub częste działania niepożądane	Wnioski i uwagi dodatkowe
<b>Natalizumab (III faza badań klinicznych)</b>	<b>AFFIRM</b>	- Zmniejszenie częstości rzutów choroby o 68% w skali roku w grupie leczonych natalizumabem w porównaniu z placebo - Redukcja nowych lub powiększenie się istniejących zmian w MR* (T2) do 83% w grupie leczonych natalizumabem vs placebo - Redukcja nowych aktywnych zmian w MR (Gd+**) do 92% w grupie leczonych natalizumabem vs placebo	- Reakcje alergiczne, zmęczenie i ból stawów częściej obserwowane w grupie natalizumabu niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo	- Wysoka skuteczność natalizumabu w badaniu na dużej grupie stwierdzona w oparciu o redukcję zmian w MR i częstości rzutów w skali roku
	<b>SENTINEL</b>	- Zmniejszenie częstości rzutów choroby o 55% w skali roku w terapii skojarzonej natalizumabu z IFN-β*** w porównaniu z monoterapią IFN-β - Redukcja nowych lub powiększenie się istniejących zmian w MR (T2) do 83% w grupie osób terapii skojarzonej w stosunku do monoterapii IFN-β	- Częstsze reakcje pod postacią niepokoju, zapaleń gardła, zatok i obrzęków obwodowych w grupie osób leczonych terapią skojarzoną - Dwa przypadki PML**** w grupie leczonych IFN-β i natalizumabem	- Korzystne łączenie natalizumabu z IFN-β w oparciu o znaczącą redukcję zmian w MR i częstości rzutów w skali roku - Możliwość wystąpienia groźnej w skutkach PML
	<b>GLANCE</b>	- Redukcja nowych zmian w MR (Gd+) o 74% w grupie osób terapii skojarzonej natalizumabu z GA***** w porównaniu z monoterapią GA - Redukcja powiększających się zmian w MR (T2) o 62% w terapii skojarzonej w stosunku do monoterapii GA	- Nie zaobserwowano istotnych bądź częstszych działań niepożądanych w grupie osób leczonych natalizumabem z GA	- Korzystne łączenie natalizumabu z GA w oparciu o redukcję zmian w MR
<b>Daklizumab (III faza badań klinicznych w toku)</b>	<b>CHOICE</b>	- Redukcja nowych lub powiększenia się istniejących zmian w MR (Gd+) o 72% w terapii skojarzonej dużych dawek daklizumabu z IFN-β w porównaniu z monoterapią IFN-β	- Działania niepożądane równomiernie rozmieszczone we wszystkich grupach badanych	- Korzystne łączenie daklizumabu z IFN-β w oparciu o redukcję zmian w MR - 7-8-krotny wzrost liczby komórek NK w grupie leczonych daklizumabem
<b>Alemtuzumab (III faza badań klinicznych w toku)</b>	<b>CAMMS223</b>	- Największa redukcja zmian w MR (T2) w grupach leczonych alemtuzumabem - Zmniejszenie częstości nawrotów choroby o 74% w grupie leczonej alemtuzumabem w porównaniu z terapią IFN-β	- Działanie niepożądane częstsze w grupie leczonych alemtuzumabem niż IFN-β pod postacią samoistnej plamicy małopłytkowej, nowotworów - Niewielka przewaga łagodnych zakażeń układu oddechowego w grupie leczonych alemtuzumabem - Częsta reakcja na wlew dożylny po podaniu alemtuzumabu (>90%) - Duża skłonność do zaburzeń autoimmunologicznych, najczęściej tarczycy (głównie nadczynność) (20-30%)	- Korzystny wpływ alemtuzumabu w oparciu o redukcję zmian w MR i zmniejszenie częstości nawrotów choroby - Wzrost objętości mózgu o 0,9% w obrazie MR w grupie leczonej alemtuzumabem - Nie stwierdzono wystąpienia PML - Oznaczenie poziomu IL-21 jako wartości prognostycznej rozwinięcia się chorób autoimmunologicznych
<b>Rytuksymab (II faza badań klinicznych)</b>	<b>HERMES</b>	- Redukcja zmian w obrazie MR (Gd+) o około 90% w grupie leczonych rytuksymabem w porównaniu z placebo - Zmniejszenie nawrotów choroby było większe w grupie rytuksymabu niż placebo (85,5% vs 65,7%) w 24. tygodniu (79,7% vs 60%) i w 48. tygodniu badania	- Obserwowana jedynie większa częstość występowania objawów grypopodobnych związana z zespołem uwolnienia cytokin po liście komórek B w grupie otrzymującej rytuksymab - Większa tendencja do zakażeń układu moczowego i zapalenia zatok w grupie rytuksymabu	- Większa redukcja zmian w MR i częstości nawrotów choroby niż w grupie placebo - Możliwość pojawienia się PML (dane na podstawie innych badań niż w RR SM) - 95% zmniejszenie liczby limfocytów B w grupie leczonych rytuksymabem - Pojawienie się przeciwciał antychimerycznych u ¼ osób leczonych rytuksymabem
<b>Ustekinumab (II faza badań klinicznych)</b>	—	- Nie stwierdzono znaczącej redukcji ognisk demielinizacji w obrazach MR mózgu u pacjentów leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo	- Częstsze infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i zmęczenie w grupie osób poddanych leczeniu ustekinumabem	- Ustekinumab nie jest terapią użyteczną w leczeniu RR SM - Nie zanotowano istotnych zakażeń, epizodów sercowo-naczyniowych ani zaostżeń podstawowej choroby

\* Rezonans magnetyczny.

\*\* Gadolino +.

\*\*\* Interferon β.

\*\*\*\* Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia mózgu.

\*\*\*\*\* Octan glatirameru.

Tabela 1. Ogólna charakterystyka przeciwciał monoklonalnych w badaniach klinicznych u chorych z postacią remitująco-rzutową stwardnienia rozsianego

immunogenność i wykazywać większą efektywność poprzez wzrost cytotoxyczności zależnej od dopełniacza (CDC), cytotoxyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) w mechanizmie lepszego powinowactwa fragmentu Fc do receptora Fc  $\gamma$  RIIIa (CD16) na komórkach odpornościowych. III generacja (AME-133v, PRO131921 i GA-101) obejmuje dodatkowo modyfikację fragmentu samego Fc, przez co lek będzie wykazywał jeszcze większe powinowactwo do receptora CD16 w porównaniu z przeciwciałami niższej klasy, a to z kolei będzie się przekładać na jeszcze lepszą skuteczność<sup>(46)</sup>. Obecnie trwają badania II fazy klinicznej nad wykorzystaniem przeciwciał wyższej generacji, tj. okrelizumabu, w leczeniu RR SM w oparciu o podobne punkty końcowe jak w przypadku rytuksymabu<sup>(47)</sup>.

### USTEKINUMAB

Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym o udokumentowanej skuteczności w terapii łuszczycy<sup>(48,49)</sup>. Mechanizm działania leku obejmuje blokowanie podjednostki p40 wspólnej dla interleukiny 12 (IL-12) i 23 (IL-23) i w konsekwencji neutralizację ich działania<sup>(50)</sup>. Ostatnie badania wskazują na udział IL-12 i IL-23 w regulacji układu odpornościowego i komórek efektorowych mózgu. IL-23 promuje rozwój autoreaktywnych limfocytów Th CD4+, a następnie wzrost poziomu IL-17 i IFN- $\gamma$  w eksperymentalnym EAE. IL-23 może też wpływać bezpośrednio na funkcję makrofagów i jest kluczową cytokiną w procesie zapalnym w obrębie mózgu. IL-12 z kolei jest niezbędna do różnicowania się limfocytów T w bardziej wyspecjalizowane komórki efektorowe i wywoływania reakcji immunologicznych z udziałem limfocytów Th1 Cd4+<sup>(51-53)</sup>. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ustekinumabem u chorych z RR SM przeprowadzono w badaniu klinicznym II fazy, obejmującym 249 pacjentów przydzielonych do jednej z pięciu grup, z których jedna otrzymywała placebo, a pozostałe cztery różniły się dawką otrzymywanego podskórnie leku. Punktem końcowym był obraz nowych zmian w MR (gadolino +) w sekwencji T1 w 23. tygodniu leczenia ustekinumabem. Wyniki badań wykazały dobrą tolerancję leku, ponieważ nie zanotowano istotnych zakażeń, epizodów sercowo-naczyniowych ani zaostrzeń podstawowej choroby. Zaobserwowano jedynie tendencję do częstszych infekcji, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólów głowy i zmęczenia w grupie osób poddanych leczeniu ustekinumabem. Na podstawie wyników badania nie stwierdzono znaczącej redukcji ognisk demielinizacji w obrazach MR mózgu u pacjentów leczonych przeciwciałem monoklonalnym w porównaniu z placebo<sup>(54)</sup>. Ustekinumab wydaje się nieprzydatny w leczeniu RR SM, mimo że w badaniach z EAE udowodniono patologiczną rolę IL-12 i IL-23. Hipotez tłumaczących niepowodzenie próby klinicznej z ustekinumabem jest wiele. Brak efektywności jest przypisywany długiemu okresowi trwania choroby i związanej z tym obecności zaawansowanych zmian (istotny udział IL-12 i IL-23 tylko we wczesnym etapie SM). Innym wytłumaczeniem są różnice w mechanizmach

układu immunologicznego między ludźmi a zwierzętami. Możliwe także, że ustekinumab słabo przenika przez barierę krew-mózg i nie jest zdolny do neutralizacji interleukin w ośrodkowym układzie nerwowym, a w konsekwencji do zahamowania funkcji komórek układu odpornościowego mózgu<sup>(55)</sup>.

### WNIOSKI

Przeciwciała monoklonalne są skuteczną alternatywą w leczeniu postaci RR SM, kiedy terapia IFN- $\beta$  lub GA nie przynosi pożądanego efektów. Badania kliniczne wskazują na znaczną redukcję zmian w obrazie MR mózgu i zmniejszenie częstości rzutów wśród chorych leczonych natalizumabem, daklizumabem, alemtuzumabem i rytuksymabem. Wyjątkiem jest ustekinumab, który okazał się mało skutecznym lekiem. Najważniejsze aspekty tych badań i ich wyniki zostały ujęte w tabeli 1. Dotychczasowe dobre efekty z użyciem przeciwciał monoklonalnych zachęcają do podejmowania dalszych badań nad rolą tych leków w terapii RR SM.

### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. i wsp.: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 700-722.
2. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: Recommended diagnostics criteria for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127.
3. Lublin F.D., Reingold S.C.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
4. Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. i wsp.: Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006-1010.
5. Kufakowska A., Bartosik-Psujek H., Hozejowski R. i wsp.: Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 443-452.
6. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S.: Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 942-955.
7. Myhr K.M., Mellgren S.I.: Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2009; 189: 73-80.
8. Gierach P., Juszcak M., Głabiński A.: Rozwój nowych terapii stwardnienia rozsianego. *Aktualn. Neurol.* 2009; 9: 132-139.
9. Kurtzke J.F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
10. European Medicines Agency, Science Medicines Health (EPAR) – Tysabri, natalizumab. Adres: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000603/WC500044688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000603/WC500044688.pdf).
11. Coisne C., Mao W., Engelhardt B.: Cutting edge: Natalizumab blocks adhesion but not initial contact of human T cells to the blood-brain barrier in vivo in an animal model of multiple sclerosis. *J. Immunol.* 2009; 182: 5909-5913.
12. Jaloński M., Jatzak I., Głabiński A.: Natalizumab: nowa droga terapii stwardnienia rozsianego. *Aktualn. Neurol.* 2007; 7: 195-201.



13. Ramos-Cejudo J., Oreja-Guevara C., Stark Aroeira L. i wsp.: Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31: 623-631.
14. 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.
15. 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.
16. Goodman A.D., Rossman H., Bar-Or A. i wsp.: GLANCE: results of phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72: 806-812.
17. Langer-Gould A., Atlas S.W., Green A.J. i wsp.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 375-381.
18. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Tyler K.L.: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 369-374.
19. White M.K., Khalili K.: Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy – revisited. *J. Infect. Dis.* 2011; 203: 578-586.
20. Berger J.R.: The basis for modeling progressive multifocal leukoencephalopathy pathogenesis. *Curr. Opin. Neurol.* 2011; 24: 262-267.
21. Clifford D.B., De Luca A., Simpson D.M. i wsp.: Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 438-446.
22. European Medicines Agency, Science Medicines Health (EPAR) – Zenapax, daklizumab. Adres: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000198/WC500057570.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000198/WC500057570.pdf).
23. Yang H., Wang J., Du J. i wsp.: Structural basis of immunosuppression by the therapeutic antibody daclizumab. *Cell Res.* 2010; 20:1361-1371.
24. Bielekova B., Catalfamo M., Reichert-Scriver S. i wsp.: Regulatory CD56<sup>bright</sup> natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R $\alpha$ -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2006; 103: 5941-5946.
25. Martin J.F., Perry J.S., Jakhete N.R. i wsp.: An IL-2 paradox: blocking CD25 on T cells induces IL-2-driven activation of CD56<sup>bright</sup> NK cells. *J. Immunol.* 2010; 185: 1311-1320.
26. Sheridan J.P., Zhang Y., Riesther K. i wsp.: Intermediate-affinity interleukin-2 receptor expression predicts CD56<sup>bright</sup> natural killer cell expansion after daclizumab treatment in the CHOICE study of patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011; 17: 1441-1448.
27. Wynn D., Kaufman M., Montalban X. i wsp.: Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 381-390.
28. Rose J.W., Burns J.B., Bjorklund J. i wsp.: Daclizumab phase II trial in relapsing and remitting multiple sclerosis: MRI and clinical results. *Neurology* 2007; 69: 785-789.
29. Safety and Efficacy Extension Study of Daclizumab HYP to Treat Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Adres: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870740?term=daclizumab+select&rank=1>.
30. Phase III clinical trial using daclizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis initiated. *Immunotherapy* 2010; 2: 437.
31. Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process Versus Interferon  $\beta$  1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DECIDE). Adres: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064401?term=daclizumab+DECIDE&rank=1>.
32. European Medicines Agency, Science Medicines Health (EPAR) – MabCampath, alemtuzumab. Adres: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000353/WC500025261.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000353/WC500025261.pdf).
33. Hu Y., Turner M.J., Shields J. i wsp.: Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260-270.
34. Coles A.J., Cox A., Le Page E. i wsp.: The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J. Neurol.* 2006; 253: 98-108.
35. CAMMS223 Trial Investigators; Coles A.J., Compston D.A.S., Selmaj K.W. i wsp.: Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1786-1801.
36. Jones J.L., Phuah C.L., Cox A.L. i wsp.: IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 2052-2061.
37. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One (CARE-MS I). Adres: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530348?term=CARE-MS+I&rank=1>.
38. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two (CARE-MS II). Adres: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548405?term=CARE-MS+II&rank=1>.
39. Scott S.D.: Rituximab: a new therapeutic monoclonal antibody for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Pract.* 1998; 6: 195-197.
40. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski i wsp.: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2572-2581.
41. European Medicines Agency, Science Medicines Health (EPAR) – MabThera, rytuksymab. Adres: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000165/WC500025815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf).
42. Winiarska M., Bil J., Demkow U., Waśik M.: Review paper: CD20 as a target for therapy. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2007; 32: 239-246.
43. Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. i wsp.: Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann. Neurol.* 2009; 66: 460-471.
44. Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L. i wsp.: HERMES Trial Group: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 676-688.
45. FDA Public Health Advisory: Life-threatening Brain Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus After Rituxan (Rituximab) Treatment. 12/18/2006. Adres: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>.
46. Robak T., Robak E.: New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *BioDrugs* 2011; 25: 13-25.
47. A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Adres: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676715?term=ocrelizumab&rank=10>.
48. European Medicines Agency, Science Medicines Health (EPAR) – Stelara, ustekinumab. Adres: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000958/WC500058509.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf).
49. Laws P.M., Warren R.B.: Ustekinumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7: 155-164.

50. Luo J., Wu S.J., Lacy E.R. i wsp.: Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J. Mol. Biol.* 2010; 402: 797-812.
51. Kroenke M.A., Segal B.M.: IL-23 modulated myelin-specific T cells induce EAE via an IFN $\gamma$  driven, IL-17 independent pathway. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25: 932-937.
52. Cua D.J., Sherlock J., Chen Y. i wsp.: Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-748.
53. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M. i wsp.: IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 233-240.
54. Segal B.M., Constantinescu C.S., Raychaudhuri A. i wsp.: Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 796-804.
55. Longbrake E.E., Racke M.K.: Why did IL-12/IL-23 antibody therapy fail in multiple sclerosis? *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9: 319-321.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego 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.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: [redakcja@neurologia.com.pl](mailto:redakcja@neurologia.com.pl).
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.