

Leki biologiczne w leczeniu stwardnienia rozsianego. Przegląd aktualnych osiągnięć

Biological treatment in multiple sclerosis. Review current development

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane należy do schorzeń autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego (oun). Powoduje bardzo poważne zmiany w oun, zarówno w sferze ruchowej, czuciowej, jak i w sferze intelektualnej chorych. Jest jedną z najpoważniejszych przyczyn powstawania ciężkiego inwalidztwa u chorych nią dotkniętych. W leczeniu SR zwłaszcza w postaci z rzutami i remisją najbardziej istotnym celem jest jak najdłuższa ochrona aksonu przed uszkodzeniem, które powoduje postęp choroby i inwalidztwo, a w efekcie skraca życie chorego. Obecnie w terapii tej choroby dokonuje się postęp dzięki nowym lekom immunomodulującym. Jest to spowodowane szeregiem nowych odkryć dotyczących patomechanizmu choroby, jaki i dzięki stworzeniu nowych leków biologicznych oddziałujących na nieprawidłową aktywność układu odpornościowego w obrębie oun. Leki te oddziałują na różnych poziomach procesu chorobowego, zarówno w obrębie oun jak i poza nim. Postęp ten obejmuje nie tylko tworzenie nowych bardziej skutecznych leków, ale również obejmuje nowe formy leków, umożliwiające podawanie ich w formie doustnej, co stwarza chorym znaczną poprawę komfortu leczenia. Różnorodność nowych leków pozwala nam jednocześnie bardziej skutecznie zastosować zasadę personalizacji leczenia, poprzez którą możemy dobrać najbardziej skuteczne leczenie dla danego chorego i wielokrotnie modyfikować leczenie w zależności od skuteczności. Niestety postęp w leczeniu dotyczy głównie postaci choroby z rzutami. W przypadkach zarówno pierwotnie przewlekłe postępującej postaci choroby jak i wtórnie postępującej, nie mamy zbyt dużych efektów a badania kliniczne zakończyły się niepowodzeniem.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, choroby autoimmunologiczne, leczenie, leki biologicznie czynne

Summary

Multiple sclerosis (MS) is autoimmune disorders of central nervous system (cns). Results of damage in cns cause by disease are serious deficits in different fields of human activities, also mental and in the end very heavy disability of people suffer from disease. We focus in treatment, especially in relapsing – remitting form of MS, on the protection of axon damage which causes progress of disease and disability, and finally life shortens in effect of disease. Currently we observe very rapid progress thanks of new discoveries of factors playing important role in mechanism of disease and development of pharmacology created new products able to modifying pathological activity of immunological system in cns. These medicines affect on different levels of pathological processes, within equal cns as well as besides it. This progress includes creation of new forceful medicines not only more effectiveness, but it includes new, oral forms of medicines that makes considerable correction of comfort of treatment. Diversity of new medicine allows to employ principle of personation of treatment more forcefully. Additionally we can many times select and modify treatment depending on efficiency. Unfortunately we observed the major progress in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis and in contrast we still have problems in treatment of primary progressive multiple sclerosis (PPMS). All clinical trials have failed and there is limited evidence of their efficacy in secondary progressive disease.

Key words: multiple sclerosis, autoimmune disorders, treatment, biologic treatment

Stwardnienie rozsiane (SR) pozostaje nadal chorobą nieuleczalną. Dzięki nowym odkryciom w dziedzinie immunologii mamy możliwość pozwalającą lepiej poznać

patomechanizm choroby, co może skutkować większymi możliwościami oddziaływania na przebieg choroby. SR jest chorobą przewlekłą ośrodkowego układu

nerwowego (OUN) i nieuleczalną w chwili obecnej. Światowe rozpowszechnienie choroby wynosi około 3,6/100 000 osobo-lat wśród kobiet i 2,0/100 000 osobo-lat wśród mężczyzn i ma tendencję wzrastającą zwłaszcza wśród kobiet. Wiąże się to bez wątpienia nie tylko z coraz doskonalszymi technikami diagnostycznymi (1).

Postęp w dziedzinie inżynierii genetycznej i biologii molekularnej spowodował, że otrzymujemy coraz to bardziej skuteczne leki dające szansę efektywniejszego leczenia i możliwość spowolnienia przebiegu choroby, a wśród chorych budzi nadzieję na postęp w leczeniu SR. Zsyntetyzowanie coraz nowszych leków biologicznych hamujących procesy autoimmunologiczne doprowadzające do uszkodzenia mieliny, jak również wykorzystywanie leków już stosowanych w leczeniu procesów autoimmunologicznych zachodzących w innych układach człowieka rozszerza możliwości oddziaływania na chorobę. Różnorodność nowych leków pozwala nam jednocześnie bardziej skutecznie zastosować zasadę personalizacji leczenia, poprzez którą możemy dobrać najbardziej skuteczne leczenie dla danego chorego i wielokrotnie modyfikować leczenie w zależności od skuteczności.

Dzięki nim możemy regulować ilość immunokompetentnych komórek w krwi obwodowej, wpływać na ich zdolność do przechodzenia przez barierę krew-mózg do OUN oraz na ich aktywność w stosunku do mieliny już po przekroczeniu bariery krew-mózg.

Niestety nadal nie mamy możliwości selektywnego oddziaływania na wszystkie komórki immunoktywne w stosunku do mieliny, ale postęp, zwłaszcza w badaniach nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w leczeniu SR, daje nam coraz szersze możliwości i spektakularnie poprawia wyniki leczenia. W leczeniu SR zwłaszcza w postaci z rzutami i remisją najbardziej istotnym celem jest jak najdłuższa ochrona aksonu przed uszkodzeniem, które powoduje postęp choroby i inwalidztwo, a w efekcie skraca życie chorego. Istota patologii zachodzącej w SR jest bardzo złożona i obejmuje szereg skomplikowanych procesów zachodzących prawie jednocześnie. Podstawą jest proces zapalny w przebiegu reakcji autoimmunologicznych współistniejący z procesem neurodegeneracyjnym i zmianami o etiologii naczyniowej (2). Wyniki ponad 20-letniej obserwacji chorych leczonych interferonem beta-1b niezłomie wskazują na to, że wczesne włączenie leku spowodowało dłuższe przeżycie w grupie chorych leczonych (3). Jednocześnie ostatnie badania genetyczne wskazują, że skuteczność i efektywność tego leczenia jest osobniczo zróżnicowana i zależy od osobniczych uwarunkowań genetycznych (4). Stąd tak znaczne różnice w odpowiedzi na leczenie interferonem wśród chorych o zbliżonym obrazie klinicznym choroby. Pozwala to i jednocześnie sugeruje wyodrębnienie grupy chorych wrażliwych i opornych na działanie interferonu (ang. *interferon beta responders i non respon-*

ders) (5). Badania tego typu mogą pozwolić nam na bardziej właściwy dobór chorych do leczenia interferonem, unikając opóźnienia z podjęciem skutecznego leczenia. Mogłoby to pozwalać na wczesne wyselekcjonowanie chorych do zmiany leczenia na leki tzw. drugiej linii ze względu na potencjalny brak efektów leczenia, spowodowany osobniczymi uwarunkowaniami genetycznymi, a nie jak dotychczas dopiero po kilku rzutach choroby. Powoduje to, że chory z opóźnieniem okupionym dalszym uszkodzeniem w obrębie OUN przystępuje do nowego leczenia lekami tzw. drugiej linii. Stwarza to poważne skutki nie tylko kliniczne, ale i ekonomiczne, gdyż niewłaściwy dobór leczenia, a następnie zmiana leczenia następuje już w przypadku gorszej sprawności chorego, co istotnie zmniejsza skuteczność takiego leczenia. Nie można przecież zapominać, że niestety koszty nowych leków stosowanych w SR są bardzo wysokie. **Terapia interferonem jest obecnie jedną z najdłużej stosowanych w leczeniu SR. W 2012 roku opublikowano badania (6) wskazujące na możliwość poprawy skuteczności tego leczenia poprzez dołączenie witaminy D₃ do terapii interferonem.** Od wielu lat podkreśla się istotną rolę witaminy D₃ w możliwości modyfikacji przebiegu klinicznego SR. Pojawiły się nawet doniesienia, że już ekspozycja na światło słoneczne może w stopniu istotnym statystycznie oddziaływać korzystnie na dynamikę obrazu zmian w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (7) i wpływać hamująco na aktywność choroby (8). Poza tym aktualne badania wskazują, że witamina D₃ może pozytywnie oddziaływać na przebieg wtórnie postępującej postaci SR (9).

Również badania nad drugim z najbardziej podstawowych leków stosowany w terapii immunomodulującej SR – octanem glatirameru, odkrywają jego nowe potencjały terapeutyczne (10), jako leku dodanego do innej terapii, przez co można uzyskać większą skuteczność przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych leków będących elementami takiej terapii.

W ostatnim czasie na rynku dostępne są dwie substancje, które są lekami tzw. drugiej linii w leczeniu stwardnienia rozsianego: natalizumab, podawany parenteralnie, i fingolimod – pierwszy doustny lek w leczeniu SR w powszechnym zastosowaniu.

Natalizumab należy do grupy przeciwciał monoklonalnych, z którymi łączy się duże oczekiwania w leczeniu SR ze względu na ich swoistość względem danego określonego antygeny i wysoką skuteczność w redukcji rzutów oraz postępu zmian w obrazie rezonansu magnetycznego. Natalizumab jest powstałym w wyniku inżynierii genetycznej odpowiednikiem ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciwko alpha-4 beta-1 integrin (VLA-4) i hamuje migrację komórek immunokompetentnych do OUN przez barierę krew-mózg (11).

Stwierdzono, że natalizumab jest skutecznym lekiem w nawracających postaciach SM – zmniejsza ryzyko występowania rzutów i spowalnia pogłębianie się niesprawności. Sposób jego podawania jest dla chorego

dość wygodny. Lek ten podaje się co 4 tygodnie we wlewie. Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z przyjmowaniem natalizumabu jest możliwość wystąpienia rzadkiej i groźnej choroby mózgu o podłożu wirusowym (ang. *JC virus* – JCV), rozwijającej się szczególnie u osób z zaburzeniami funkcjonowania układu immunologicznego, postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal encephalopathy* – PML) (12). Mimo to stwierdzono, że w przypadku SR (lek ten był też stosowany w leczeniu choroby Crohna, ale w tym przypadku nie wyrażono zgody na jego stosowanie ze względu na PML) korzyści wynikające ze stosowania leku są na tyle istotne, iż przewyższają ryzyko i lek został w 2006 roku dopuszczony do leczenia w krajach Unii Europejskiej, po wcześniejszej akceptacji w Stanach Zjednoczonych przez Food and Drug Administration (FDA) w tym samym roku (13).

Natalizumab jest lekiem stosowanym w postaci rzutowo-remisyjnej SR i jako lek drugiej linii jest zalecany dla chorych, u których stosowanie preparatów interferonu lub/i octanu glatirameru nie spowodowało zmniejszenia aktywności choroby, oraz dla chorych z szybko postępującą agresywną postacią SR. Badania kliniczne i wyniki dotychczasowego stosowania tego preparatu wskazują na wysoką jego skuteczność w leczeniu SR (14-16), potwierdzoną redukcją rzutów i zmniejszeniem aktywności choroby w obrazie rezonansu magnetycznego. Obecnie producent preparatu tysabri wprowadził bardzo restrykcyjne zasady z dobrą ofertą pomocy przy wykluczaniu wszystkich czynników mogących stanowić ryzyko wystąpienia PML i polegające na systematycznym kontrolowaniu obecności przeciwciał dla wirusa JC, zaczynając już od momentu kwalifikacji chorego do leczenia tym preparatem. Obecnie ryzyko wystąpienia PML wydaje się opanowane poprzez wprowadzenie odpowiedniego algorytmu postępowania z chorymi leczonymi natalizumabem (17). Zaleca się przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie prowadzenia leczenia systematyczną kontrolę (co 6 miesięcy) pod kątem obecności wirusa JC (JCV) i w wypadku jego stwierdzenia miana przeciwciał anti-JCV w surowicy. Chorzy z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-JCV nie są narażeni na wystąpienie PML. Chorzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML. Wysokość tego ryzyka jest dodatkowo zależna od tego, czy:

- byli leczeni tysabri ponad 2 lata,
- przed terapią tysabri przyjmowali leki immunosupresyjne.

Obecność u chorego przeciwciał i zaistnienie obu ww. zdarzeń stwarza wysokie zagrożenie wystąpieniem PML (17), ale bez wątplenia jego wysoka klinicznie skuteczność zarówno w zakresie redukcji liczby rzutów, jak i ilości nowych aktywnych ognisk stwierdzanych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego spowodowała, że utrzymał się na rynku. Należy pamiętać, że natalizumab ze względu na swoje bardzo silne działanie immunomodulujące zwiększa ryzyko powikłań wirusowych w obrębie OUN. Opisywane były przypadki po-

przecznego zapalenia rdzenia spowodowanego wirusem półpaśca u osób leczonych natalizumabem (18). Szczegółowe zasady leczenia preparatem tysabri w ramach programu leczenia SR lekami drugiej linii zamieszczone są na stronie Ministerstwa Zdrowia (19).

Drugim wymienionym już lekiem drugiej linii jest fingolimod, pierwszy doustny preparat stosowany w leczeniu SR. Blokuje on receptory 1-fosforanu sfingozyny typu 1, 3, 5 (S1P1, 3, 5) (ang. *sphingosine 1-phosphate*) na limfocytach T. Powoduje to ograniczenie migracji limfocytów z węzłów chłonnych do krwi obwodowej, co w efekcie powoduje zmniejszenie ich liczby bez upośledzenia funkcji i skutkuje zmniejszeniem aktywności procesów autoagresywnych w obrębie OUN. Hamujący wpływ fingolimodu na przebieg SR wynika również z tego, że fingolimod przechodzi do OUN i poprzez hamowanie cytokin prozapalnych oraz aktywację mikrogleju i bezpośredniego działania antyapoptycznego na komórki oligodendrogleju (20-23), powoduje w efekcie hamowanie drugiego istotnego elementu patomechanizmu choroby, czyli procesu neurodegeneracyjnego. **Fingolimod to lek o dużej skuteczności w zakresie podstawowych dla oceny leków stosowanych SR parametrów.** Wpływa korzystnie na liczbę nowych rzutów oraz na powstawanie nowych, aktywnych (tzn. takich, które ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu) ognisk w obrębie OUN stwierdzanych badaniem metodą rezonansu magnetycznego. Stosowanie tego preparatu w formie doustnej wyznacza nowe drogi dla terapii SR. Oczywiście wymaga on bardzo uważnego doboru pacjentów do tej terapii, co wynika głównie z możliwością niekorzystnego oddziaływania na mięsień sercowy i bardzo silnego hamowania funkcji układu immunologicznego. Uważa się na dobrą kwalifikację chorych, biorąc szczególnie pod uwagę potencjalnie niekorzystne reakcje kliniczne związane z ryzykiem nagłego przerwania terapii (24). Chorzy wymagają wysokospecjalistycznej oceny okulistycznej oraz wykluczenia i stałego monitorowania pod kątem zagrożeń onkologicznych. Spowodowało to szereg dyskusji nad opracowaniem algorytmu włączania i prowadzenia tego typu leczenia (25). Lek stosuje się, gdy u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź na beta-interferon (lub inny rodzaj leku stosowanego w SR) lub choroba ma ciężki przebieg i szybko się nasila.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 21 grudnia 2012 roku (26) wprowadziło refundację fingolimodu w Polsce, jako leku drugiej linii ze ściśle określonymi kryteriami do kwalifikacji pacjentów. Przy kwalifikacji chorych do tego programu należy zwrócić uwagę na kilka szczególnych zaleceń specyficznych dla tego preparatu. Do leczenia substancją czynną fingolimodu kwalifikowani są pacjenci z postacią rzutową SR, u których:

- nie stwierdza się zespołów niedoboru odporności,
- osoby nieprzyjmujące aktualnie leków immunosupresyjnych,
- pacjenci bez zmniejszonej odporności powstałej w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego.

Przeciwwskazaniem są:

- ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia, w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica,
- rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh),
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III,
- pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej i pólpaśca (ang. *Varicella-Zoster Virus* – VZV).

Pozna przeciwwskazaniami bezwzględny w stosowaniu fingolimodu istnieją również względne do stosowania. Nie zaleca się stosowania fingolimodu u pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:

- blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia,
- blok zatokowo-przedsionkowy,
- istotne wydłużenie QT (QTc > 470 milisekund u kobiet lub > 450 milisekund u mężczyzn),
- wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń,
- choroba naczyń mózgowych,
- wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia,
- wywiad w kierunku zatrzymania krążenia,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- ciężki zespół bezdechu sennego,
- obrzęk płamki żółtej.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwaritmiczne lub zwalniające rytm serca:

- leki beta-adrenolityczne,
- antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna),
- inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinesterazy lub pilokarpina).

Obecnie w zaawansowanej końcowej fazie lub nawet włączone do leczenia w niektórych krajach jest jeszcze kilka preparatów doustnych o potwierdzonych działaniach modyfikujących przebieg SR i spełniających warunki do włączenia do powszechnego leczenia. Należą do nich: kwas fumarowy (BG-12) – ukończona faza III badania (aktywuje odpowiedź Nrf2 pierwotną obronę komórki przeciwko cytotoksycznemu efektowi stresu

oksydacyjnego) (27), teriflunomid (HMR 1726) (hamuje syntezę pirymidyn, przez co wpływa na blokowanie proliferacji oraz działanie aktywowanych limfocytów T oraz B) – włączony do powszechnego leczenia w Europie i w Stanach Zjednoczonych w 2012 roku, kladribina – w trakcie fazy III (badania zostały wstrzymane przez FDA w 2012 roku z powodu poważnych działań niepożądanych, ale lek jest dostępny w terapii SR w Australii i Rosji) (28), lakwinimod (ABR-215062) (badania przedkliniczne wykazały, że lek hamuje przechodzenie komórek immunokompetentnych do OUN i hamuje proces demielinizacji oraz chroni przed utratą aksonów) (29), ukończona faza III badania. Dokładne omówienie mechanizmów działania tych leków przekracza zakres tej pracy.

Kolejna grupa preparatów – przeciwciała monoklonalne, stanowi nowy wymiar w leczeniu SR. Wspomniano już o pierwszym dostępnym powszechnie preparacie z tej grupy natalizumabie (tysabri).

W trakcie badań klinicznych lub dopuszczono w ograniczonym zakresie jest kilka preparatów z tej grupy. Terapię tymi lekami można określić jako leczenie celowane przeciwko określonym elementom układu immunologicznego uczestniczącym w patogenezie SR. Z przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu SR (30) należy wymienić alemtuzumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko zlokalizowanemu na limfocytach i monocytach antygenowi CD52), lek o wyjątkowo silnym działaniu podawany raz na rok, ale obciążony licznymi działaniami niepożądanymi, a szczególnie ryzykiem wtórnej autoimmunizacji. Jego podawanie obecnie oceniane jest jako wysoce ryzykowne. Kolejnym przeciwciałem jest rituksimab skierowany przeciwko zlokalizowanemu na limfocytach B białku CD 20. Jego stosowanie jest obecnie mocno ograniczone. Innym przeciwciałem monoklonalnym jest okrelizumab – humanizowane przeciwciało anti-CD 20 skierowane przeciwko dojrzałym limfocytom B. Badania nad tym preparatem są w III fazie i wyniki są dość obiecujące. Daklizumab przeciwciało anti-CD 25 również wykazuje dość dobre działanie kliniczne i jest podawane raz na miesiąc, co jest dla chorego korzystne.

Badania nad nowymi strategiami w leczeniu SR są pod względem rozwoju nowych technik badawczych i stopnia zaawansowania nowych technologii bardzo ciekawe i bez wątpliwości osiągnęły obecnie bardzo wysoki poziom, wykorzystując maksymalnie najnowsze osiągnięcia w zakresie inżynierii genetycznej i biologii molekularnej. Trudno jednak stwierdzić, czy w niedługim czasie będziemy mieli do czynienia z dalszym postępem pod względem bezpośrednich korzyści dla przeciętnego chorego. Szczególnie korzystne byłyby leki na inne postaci choroby niż postać rzutowo-remisyjna. Chodzi tu przede wszystkim o grupy chorych z pierwotnie i wtórnie postępującymi, bez rzutów, postaciami SR. Problemem pozostaje czynnik ekonomiczny, który w znacznym stopniu ogranicza powszechne stosowanie terapii biologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Alonso A, Hernán MA: Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129-135.
2. Miljković D, Spasojević I: Multiple Sclerosis: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013 [Epub ahead of print].
3. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC et al.: Survival in MS. A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology* 2012; 78(17): 1315-1322.
4. Hecker M, Hartmann C, Kandulski O et al.: Interferon-beta therapy in multiple sclerosis: the short-term and long-term effects on the patients' individual gene expression in peripheral blood. *Mol Neurobiol* 2013 [Epub ahead of print].
5. Bustamante MF, Nurtdinov RN, Río J et al.: Baseline gene expression signatures in monocytes from multiple sclerosis patients treated with interferon-beta. *PLoS One* 2013; 8(4): e60994.
6. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM et al.: A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D₃ as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5): 565-571.
7. Zivadinov R, Treu CN, Weinstock-Guttman B et al.: Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 [Epub ahead of print].
8. Smolders J, Schuurman KG, van Strien ME et al.: Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72(2): 91-105.
9. Yang M, Qin Z, Zhu Y et al.: Vitamin D-binding protein in cerebrospinal fluid is associated with multiple sclerosis progression. *Mol Neurobiol* 2013; 47(3): 946-956.
10. Høglund RA, Holmøy T, Harbo HF et al.: A one year follow-up study of natural killer and dendritic cells activities in multiple sclerosis patients receiving glatiramer acetate (GA). *PLoS One* 2013; 22; 8(4): e62237.
11. Elices MJ: Natalizumab. *Elan/Biogen. Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4(11): 1354-1362.
12. Baldwin KJ, Hogg JP: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(3): 318-323.
13. O'Connor P: Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(1): 123-136.
14. O'Connor P, Miller D, Riester K et al.: Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 568-572.
15. O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al.: Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858-1865.
16. Polman C, O'Connor P, Havrdova E et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
17. Fernández O: Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(2): 69-79.
18. Yeung J, Cauquil C, Saliou G et al.: Varicella-zoster virus acute myelitis in a patient with MS treated with natalizumab. *Neurology* 2013; 7; 80(19): 1812-1813.
19. Ministerstwo Zdrowia. Informacja prasowa. Nowe programy leczenia stwardnienia rozsianego. 31 marca 2011 r. (www.mz.gov.pl).
20. Chun J, Hartung HP: Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91-101.
21. Massberg S, von Andrian UH: Fingolimod and sphingosine-1-phosphate – modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1088-1091.
22. Pelletier D, Hafler DA: Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 339-347.
23. Scott LJ: Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25(8): 673-698.
24. Gasperini C, Ruggieri S, Mancinelli CR et al.: Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 73-85.
25. Hartung HP, Montalban X, Sorensen PS et al.: Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(3): 351-362.
26. Informacja prasowa w związku z publikacją projektu Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. (www.mz.gov.pl).
27. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al.: Placebo-Controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-1107.
28. Thöne J, Ellrichmann G: Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: an overview of merits and culprits. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 37-47.
29. Bruck W, Wegner C: Insight into the mechanism of laquinimod action. *J Neurol Sci* 2011; 306: 173-179.
30. Ali R, Nicholas RS, Muraro PA: Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs* 2013; 73(7): 625-650.

otrzymano/received: 17.07.2013
zaakceptowano/accepted: 04.09.2013

Adres/address:
*Witold Palasik
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP SPSK
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 629-43-49
e-mail: witpal3@wp.pl