

## PRACE POGLĄDOWE

Wojciech Cendrowski

### **Algorytmy terapii modyfikujących stwardnienie rozsiane: dominująca rola interferonu beta**

Z Samodzielnego Publicznego ZOZ, Lecznica Centrum w Warszawie

*Temat. Algorytmy terapii modyfikujących stwardnienie rozsiane (TM SR) są głównym nurtem bieżącego leczenia choroby. Cel. Klasyfikacja algorytmów TM SR i ocena ich skuteczności w wybranych grupach chorych. Metoda i pacjenci. Przeprowadzono analizę algorytmów mających na celu poprawę TM SR w 5 grupach chorych: 1) w grupie z pogarszającą się niepełnosprawnością (NP), 2) z bardzo aktywną chorobą, 3) u niereagujących na IFN beta, 4) w opornym na leki złośliwym SR, 5) w grupie z przeciwciałami neutralizującymi IFN beta (NAB+). Wyniki. Pierwszy zbiór algorytmów obejmował eskalację TM SR. Terapia rozpoczęła się od podania leku I linii i kończyła się na złożonym leczeniu, wymianie osocza lub samym natalizumabie (NAT). Algorytm indukcji leczenia wykazał skuteczność mitoksantronu (MTX) + metylprednizolonu (MP) i.v. z następowym IFN beta w bardzo aktywnym SR. Chorzy ci mieli mniej rzutów, mniejszą NP i liczbę nowych T2-zależnych uszkodzeń, aniżeli leczeni samym IFN beta. Trzeci zestaw algorytmów TM SR polegał na zmianie leczenia u niereagujących na IFN beta. Poprawa nastąpiła po zwiększeniu dawki IFN beta, leczeniu objawów niepożądanych, po zamianie na leki I lub II linii albo na sam NAT. Czwarty rodzaj algorytmu obejmował immunoablację z następowym rituximabem lub daclizumabem w złośliwym SR. Mała grupa seropozytywnych chorych (NAB+) pomyślnie reagowała na złożone leczenie IFN beta i cyklicznym MP i.v. Wnioski. Skuteczność leczenia SR zależy w pewnym stopniu od wyboru właściwego algorytmu TM. Lepszy wynik TM SR jest bardziej prawdopodobny, jeśli algorytm jest dostosowany do ciężkości i klinicznego przebiegu choroby oraz do reaktywności chorych na lek.*

*Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, algorytmy terapii modyfikujących, interferon beta, skuteczność leczenia.*

#### **Algorithms of modifying therapies in multiple sclerosis: dominant role of interferon beta**

*Background. Algorithms of the disease modifying therapies (DMT's) are mainstream of multiple sclerosis (MS) current treatment. Objective. To classify algorithms and to evaluate the efficacy of the DMT's algorithms in MS. Method and patients. Analysis of algorithms aiming at improving the DMT's in 5 groups of MS patients was carried out: 1) in patients with worsening disability, 2) with very active disease, 3) showing a non-response to IFN beta, 4) in drug resistant malignant MS, 5) in patients with antibody neutralizing IFN beta (NAB+). Results. The first set of algorithms includes escalating DMT's for progressive MS. Therapy began from administration of the 1st line drug and ended with combined treatment, plasmapheresis or natalizumab (NAT) alone. Algorithm of induction treatment showed efficacy of mitoxantrone (MTX) + methylprednisolone (MP i.v.) with consecutive IFN beta in very active MS. These patients had lower relapse rate, decreased disability and the reduced number of new T2-related lesions than patients receiving IFN beta alone. Third series of the DMT's algorithms depended on change of treatments in non-responders to IFN beta. The improvement ensued after increase of IFN beta dose, side-effects management, switching of IFN beta to other 1st and 2nd line drugs or NAT. Fourth kind of algo-*

rithm included immunoablation with consecutive rituximab or daclizumab in malignant MS. Small group of seropositive patients (NAB+) favourably responded to combined treatment with IFN beta and cyclic MP i.v. Conclusions. The efficacy of MS treatment depends to some extent on choice of the proper DMT algorithm. Better result of the DMT is more likely if algorithm is adapted to severity, clinical course of the disease and to the drug responsiveness.

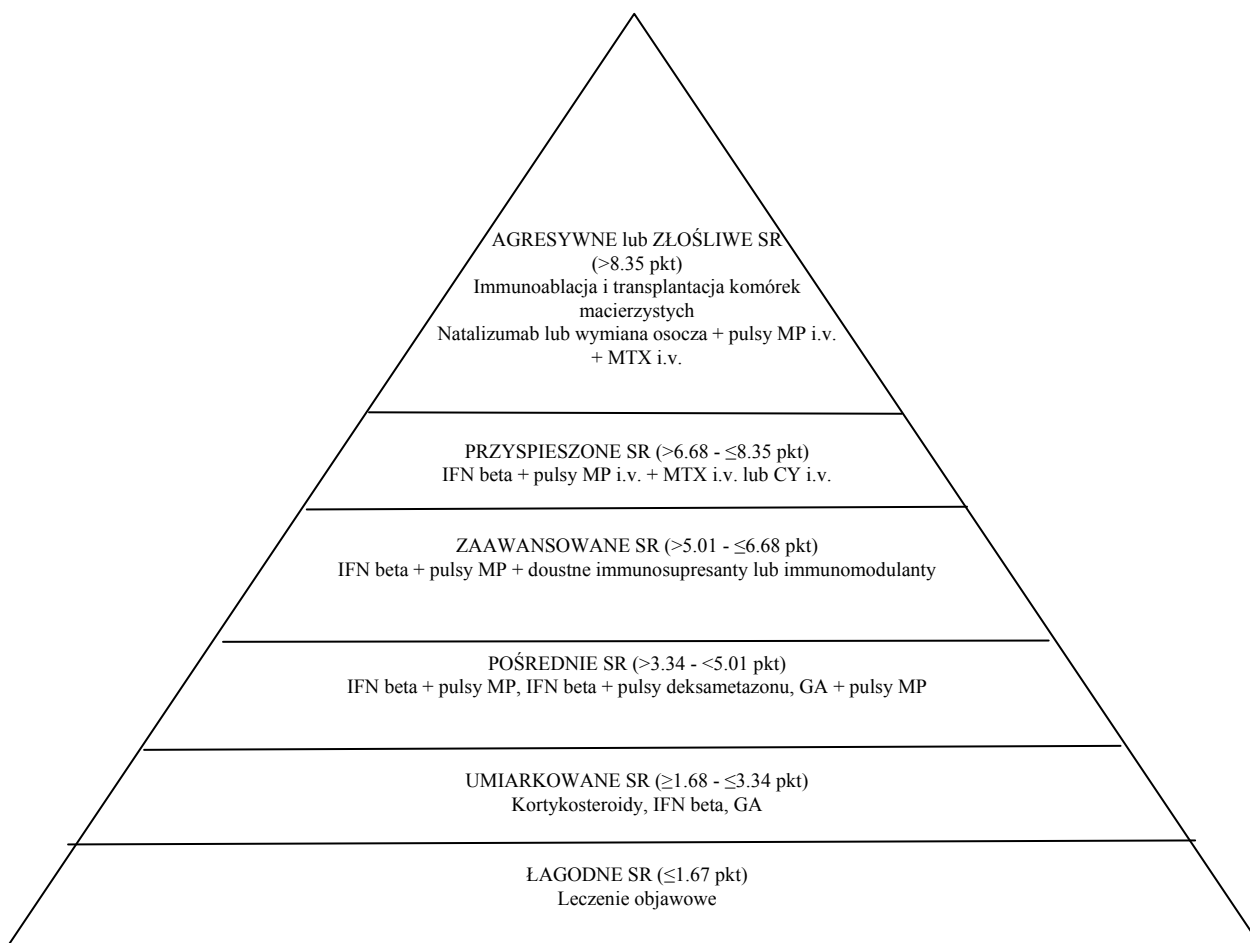
Key words: multiple sclerosis, algorithms of modifying therapies, interferon beta, efficacy of treatment.

## WSTĘP

Liczne próby terapii modyfikujących stwardnienie rozsiane (TM SR) przyniosły wyraźnie zróżnicowane wyniki [1]. Przebieg TM SR ma w ogólnym ujęciu cztery warianty. W optymistycznym wariacie interferon beta (IFN beta) i inne leki immunomodulujące lub immunosupresyjne zmniejszają występowanie rzutów, przedłużają czas do następnego rzutu i obniżają stopień niepełnosprawności (NP) [1]. W pomyślnym wariacie leczenia z przeszkodami wyniki są umiarkowane ze względu na mniejszą skuteczność leków, dokuczliwe objawy niepożądane lub występowanie przeciwciał neutralizujących IFN beta albo natalizumab (NAT), [2, 3, 4]. W mniej pozytywnym wariacie leczenia z nieoczekiwanymi zda-

rzeniami częstość rzutów nie zmniejsza się, zaś stopień NP lekko wzrasta. W tym wariacie duże znaczenie ma leczenie pozostałości po rzucie, terapia spastyczności, towarzyszących zakażeń i innych chorób współistniejących [5]. Wreszcie w pesymistycznym wariacie leczenia występuje pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na TM SR [6].

W bieżącym artykule przedstawimy kilka grup algorytmów TM SR, które są metodami optymalizacji leczenia chorych na nawracające zwalniające SR (NZSR). Stanowią one podstawę do rozważań metod leczenia w zależności od pogarszającej się NP, bardziej aktywnego lub przyspieszonego przebiegu choroby oraz braku reaktywności na IFN beta lub inne leki.



**RYC. 1.** Zmodyfikowane algorytmy eskalacji leczenia chorych na SR zależne od stopnia niepełnosprawności i przebiegu choroby [10]. Stopień ciężkości choroby podany w punktach MSSS [9].

## DEFINICJA I PODZIAŁ ALGORYTMÓW

Według ogólnej definicji algorytm jest przepisem postępowania lub instrukcją rozwiązania zadania na podstawie szczegółowego planu kolejnych czynności. W SR nie ma jednego, powszechnie uznanego i niebudzącego wątpliwości algorytmu TM. Algorytmy leczenia przewlekłego SR można podzielić na 3 rodzaje: A) na uporządkowany zbiór możliwych, dowolnie wybranych terapii (*algorytm opcyjny*), B) na przepis zalecanych terapii w odpowiedniej kolejności (*algorytm rekomendacyjny*), C) na zestaw wskazań niezbędnych terapii następujących po sobie według ściśle ustalonego planu (*algorytm normatywny*). W TM SR akceptowany jest raczej algorytm A aniżeli B lub C. Algorytm A ma większy stopień dowolności niż B, ponieważ dopuszcza rozpoczęcie leczenia od jakiegokolwiek leku I linii. Algorytm B ma dokładniej opracowane reguły leczenia: terapia rozpoczyna się albo od IFN beta [7], albo od mitoksantrony (MTX), [8]. Metoda C jest tylko teoretyczną wersją interwencji, która nie jest dotychczas wprowadzona do powszechnej praktyki.

## ESKALACJA LECZENIA CHORYCH Z POGARSZAJĄCĄ SIĘ NIEPEŁNOSPRAWNOŚCIĄ

Eskalacja leczenia jest stopniowym wzmocnieniem lub zmianą terapii w miarę rozwoju NP [6]. Miarą NP w przebiegu choroby są punkty Skali Ciężkości SR (MSSS) [9]. Przyjęte na podstawie tej skali algorytmy mogą ułatwić podjęcie decyzji co do celowości i wyboru TM SR. Ryc. 1 przedstawia nieco zmienione algorytmy eskalacji leczenia w rozwijającej się chorobie [6, 10]. Stanowią one uporządkowany, hierarchiczny układ od pojedynczych leków I linii w umiarkowanym SR do kombinacji leków I i II linii w agresywnym SR. W tym układzie dominującą rolę spełnia IFN beta.

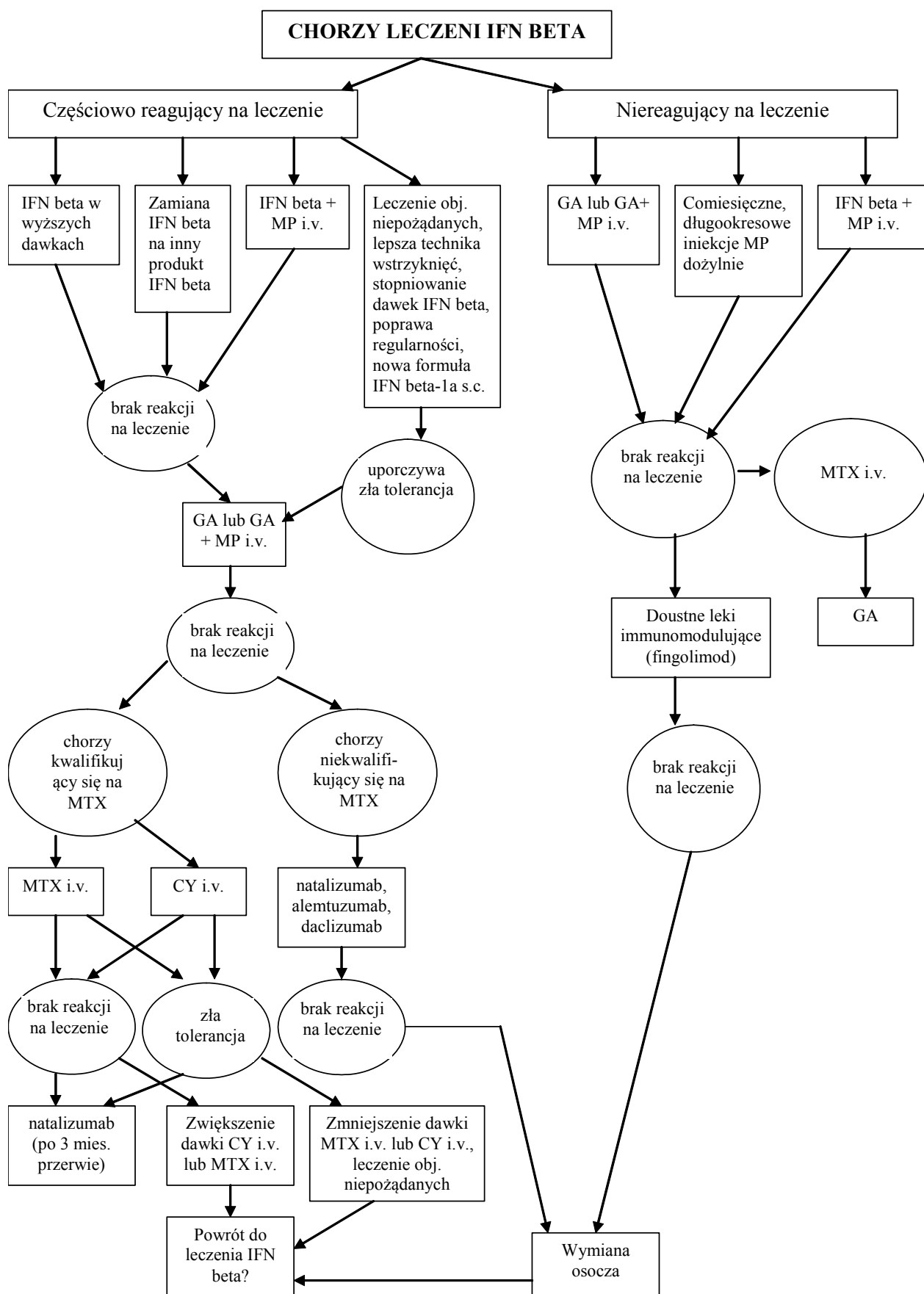
Według przedstawionego schematu chorzy z łagodnym lub agresywnym SR nie kwalifikowali się do leczenia IFN beta. Leki I linii (KS, IFN beta, GA) były natomiast adekwatną i częściowo skuteczną metodą leczenia umiarkowanego i pośredniego SR [10]. W grupie chorych na NZSR (n=41) stosowano przez 5 lat regularne, dożylnie pulsje metylprednizolonu (MP i.v.), zaś w grupie kontrolnej (n=40) MP i.v. tylko podczas rzutów. W obu grupach wskaźnik rzutów i objętość T2-zależnych uszkodzeń były podobne, lecz w 1. grupie zmniejszenie (o 32%) stabilnej NP było istotnie większe ( $p<0.0001$ ), zmniejszenie objętości T1 hipointensywnych uszkodzeń (czarnych dziur) wyraźniejsze ( $p<0.0001$ ) oraz zmniejszenie

mięszkowej frakcji mózgu było dużo mniejsze ( $p=0.003$ ), [11]. Wcześniej do algorytmu leków I linii zaliczono immunoglobulinę G (IG i.v.) oraz azatioprynę (AZA), [G]. IG i.v. nie jest jednak pewnym, podstawowym lekiem. W grupie chorych otrzymujących standardową dawkę IG i.v. (0.4 g/kg) lub w grupie leczonych placebo proporcje badanych bez rzutów były prawie takie same (60% vs. 66%);  $p=ns$  [12]. Co więcej, liczby nowych, aktywnych T2-zależnych uszkodzeń u leczonych i kontrolnych były zbliżone (5.0 vs. 7.2), [12]. Również AZA nie redukowała istotnie rzutów, zaś proporcja chorych z progresją po 2 latach nie zmniejszyła się [13]. Przykładem leczenia pośredniego SR była próba zastosowania GA i MP i.v. (n=35), [14]. Po 24-30 mies. wskaźnik rzutów zmniejszył się 3-krotnie, ale stopień NP tylko o 8% [14]. Innym przykładem terapii zaawansowanego SR jest leczenie złożone z IFN beta i.m., AZA i prednizonu (n=40), [15]. Po dwuletnim leczeniu stwierdzono blisko czterokrotne zmniejszenie wskaźnika rzutów, natomiast NP nie uległa redukcji. Jeszcze inną próbą rocznej terapii przyspieszonego SR było łączone leczenie IFN beta-1b i mitoksantronu (MTX), (n=10), [16]. Częstość rzutów u chorych spadła o 47%, NP pogorszyła się, zaś blisko połowa pokontrastowych ognisk (Gd+) zniknęła (średnio z 2.93 do 1.48). Trudniejszym zadaniem jest leczenie agresywnego lub złośliwego SR. Postępowaniem z wyboru jest wymiana osocza i MTX + pulsje MP i.v., zaś alternatywą jest natalizumab (NAT), [10]. W wieloosrodkowym badaniu stwierdzono, że comiesięczne wstrzyknięcia przez 2 lata NAT opóźniły trwałą progresję NP i wyraźniej ją ustabilizowały (o 42%) w porównaniu do placebo;  $p=0.0002$  [17]. Ponadto NAT ograniczył objętość T2-zależnych uszkodzeń i liczbę nowych T1-hipointensywnych uszkodzeń;  $p<0.0001$  [17]. Inną alternatywą leczenia złośliwego SR jest immunoablacja.

Opisane algorytmy leczenia mają kilka słabych punktów. Po pierwsze, skuteczność pojedynczych leków i dodanej terapii nie była pełna. Po drugie, głównymi ich wyznacznikami były NP i aktywność choroby, po trzecie nie brano pod uwagę patogenezy choroby i zmian na obrazach RM mózgu.

## IMMUNOABLACJA W LECZENIU OPORNEGO NA LEKI I LINII ZŁOŚLIWEGO SR STWARDNIENIA

W hierarchii algorytmów TM SR immunoablacja prowadząca do głębokiej pancytopenii zajmuje wysokie miejsce u szczytu piramidy stopniowanej interwencji (ryc. 1). Traktowana jest przez niektórych autorów jako terapeutyczna



RYC. 2. Zmodyfikowane algorytmy terapii chorych na SR częściowo reagujących lub niereagujących na IFN beta [7].

ostateczność (*ultimum refugines*) obarczona ryzykiem poważnych objawów niepożądanych [18]. Immunoablacji dokonano w 2 małych grupach chorych (n=33 i n=9) za pomocą megadawek CY lub innych immunosupresantów przez kolejne 3–4 dni [18, 19]. Od 6. dnia po immunosupresji podano sam czynnik stymulujący kolonie granulocytów albo czynnik z wlewami autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych [18, 19]. W obu kohortach stwierdzono po 2–5 latach zmniejszenie lub stabilizację NP (24/33 i 7/9 chorych) oraz ustąpienie nowych uszkodzeń na obrazach RM (25/33 i 6/9). Chorzy mieli podwyższone zagrożenie zakażeniami (w tym 1 zgon) oraz krwawieniami lub małopłytkowością i anemię [18, 19]. W algorytmie leczenia złośliwego SR terapia ratunkowa (*rescue therapy*) była konieczna u 2 chorych ze względu na lekooporne, nowe rzuty. Polegała ona na podaniu ritoximabu lub daclizumabu z MP i.v. [19].

#### **INDUKCJA LECZENIA CHORYCH Z BARDZO AKTYWNYM LUB PROGRESYWNYM SR**

Indukcja jest wywarciem przez leki II linii silnego modyfikującego wpływu na przebieg SR. Leki II rzutu są podawane z reguły przed IFN beta lub GA. Tego rodzaju algorytm ma zastosowanie u chorych z bardzo aktywnym SR ( $\geq 2$  rzuty i  $\geq 2$  nowe uszkodzenia na obrazach RM w ciągu roku), u chorych z postępująco-zwalniającym lub wtórnie postępującym SR.

W dwu badaniach porównano wyniki wcześniejszej immunomodulacji i indukcji z wynikami opóźnionej indukcji. Dwie grupy chorych z aktywnym NZSR (n=11 i n=19) były najpierw leczone przez 6–12mies. IFN beta lub GA, a dopiero potem otrzymały standardowe dawki MTX bez następowego GA albo z GA [8, 20]. Grupy te porównano z 2 kohortami (n=50 i n=58), w których 33-miesięczne leczenie rozpoczęto bezpośrednio od MTX z następowym GA lub bez niego [8, 20]. Wyniki były w obu grupach podobne, ponieważ wskaźniki rzutów równomiernie spadły, zaś NP u części chorych jednakowo zmniejszyła się. Obserwacje te prowadzą do wniosku, że skuteczność opóźnionej indukcji była taka sama, jak wcześniejszej immunomodulacji i następowej indukcji. Odwrotną kolejność leczenia badano w 2 innych próbach. Porównano w nich efektywność bezpośredniej indukcji ze skutecznością immunomodulacji. Dwie grupy z bardzo aktywnym SR (n=55 i n=33) leczone najpierw przez 6 mies. MTX + MP, zaś potem przez 27 mies. IFN beta [21, 22] z wynikami w tych grupach porównano

rezultaty w 2 kohortach z bardzo aktywnym SR (n=54 i n=21), które w ciągu 36 mies. otrzymały IFN beta + MP lub sam IFN beta [21, 22]. Leczeni MTX i MP w porównaniu do leczonych samym IFN beta wykazali znacznie wyraźniejsze zmniejszenie wskaźnika rzutów, stopnia NP i opóźnienie potwierdzonej po 3 mies. NP [21]. Ponadto liczby nowych T2-zależnych i wzmacniających się po kontraście (Gd+) uszkodzeń mózgu zmniejszyły się; p od 0.04 do <0.003 [22]. Wyniki tego interesującego porównania dobitnie wskazują większą skuteczność, przynajmniej w ciągu 3 lat, bezpośredniej indukcji MTX, niż immunomodulacji. W innym algorytmie terapii badano wyniki podtrzymującego leczenia chorych z indukcją. MTX zastosowano w 2 małych grupach chorych na aktywne SR (n=6 i n=21) w ciągu 8 lub 3 mies. i zastąpiono go GA na okres 2–3 lat [23, 24]. W 2 kontrolnych kohortach (n=6 i n=19) albo kontynuowano terapię samym MTX przez 9 mies., albo samym GA przez dalsze 36 mies. Chorzy, którzy przeszli po MTX podtrzymującą terapię GA w odróżnieniu od pozostałych mieli mniej rzutów. Ponadto badanie RM wykazało, że chorzy na podtrzymującym leczeniu nie mieli powiększenia całkowitej objętości T2-zależnych uszkodzeń [23] oraz wykazali mniejszą liczbę pokontrastowych zmian (Gd+); p od 0.02 do 0.009 [24]. Przemawia to za większymi walorami algorytmu podtrzymywania terapii MTX. Warto przypomnieć, że indukcja w bardzo aktywnym SR może być także zapoczątkowana cyklofosfamidem (CY). W jednej z prac po półrocznym leczeniu CY zastosowano przez rok IFN beta lub GA (n=26), [25]. Stwierdzono blisko 50% spadek wskaźnika rzutów, siedmiokrotne zmniejszenie NP i bardzo duże (-80%) zmniejszenie się liczby wzmacniających się uszkodzeń (Gd+), [25].

#### **LECZENIE CHORYCH NIEREAGUJĄCYCH NA IFN BETA**

W wyborze algorytmu TM SR kierowano się nie tylko stopniem NP, przebiegiem choroby i zmianami na obrazach RM mózgu, lecz także reaktywnością chorych na dotychczasowe leczenie. Pacjentów można podzielić na reagujących, częściowo odpowiadających i niereagujących na IFN beta i inne leki I linii. Na ryc. 2 przedstawiono zmodyfikowany algorytm postępowania z chorymi częściowo reagującymi (grupa A) lub z niereagującymi (grupa B) na leczenie IFN beta.

W tym podziale chorzy z grupy A mieli podczas leczenia IFN beta stałą częstość rzutów i stopień NP, zaś na obrazach RM mózgu wystąpiło tylko 1 nowe T2-zależne lub pokontrastowe

uszkodzenie (Gd+). Niereagujący na leczenie (grupa B) mieli natomiast wzrost częstości rzutów, większą NP o co najmniej 1 st. EDSS (potwierdzona po 6 mies.) oraz 2 lub więcej nowych T2-zależnych lub wzmacniających się po kontraście uszkodzeń. W naszkicowanych na ryc. 2 algorytmach najpierw zwiększano dawkę IFN beta, zamieniano ten lek lub modyfikowano leczenie, następnie alternatywą było przejście na leczenie MTX lub sam natalizumab.

Chorzy, którzy przeszli z dawki 250 µg na 500 µg IFN beta-1b mieli wyraźniejsze zmniejszenia częstości rzutów i NP oraz większą redukcję T1- i T2-zależnych uszkodzeń mózgu w porównaniu do chorych pozostających na dawce 250 µg [26]. Z kolei zamiana IFN beta-1a i.m. na IFN beta-1a s.c., łącznie ze zwiększeniem częstości i dawki iniekcji tego ostatniego leku, doprowadziła u 233 chorych w ciągu 2 lat do dalszego zmniejszenia rzutów o 50% [27].

Ważną ścieżką algorytmu u niereagujących na IFN beta jest wdrożenie leczenia MTX (ryc. 2). W kohorcie 60 chorych z NZSR lub WPSR opornych w ciągu 6–12 mies. na IFN beta, zastosowano przez rok MTX, następnie zaś u 30 z nich GA przez dalszy rok [28]. Po zakończeniu leczenia MTX nastąpił duży spadek klinicznych parametrów (wskaźnik rzutów 0.1, NP -0.2 st., liczba uszkodzeń Gd+ 0.3). Wyniki pogorszyły się jednak po upływie roku przyjmowania GA (0.4, +0.4 st., 0.3) [28]. Inną alternatywą terapii chorych niereagujących na IFN beta są cykliczne wstrzyknięcia alemtuzumabu (ALEM). W grupie 45 chorych z NZSR zastosowano 2 cykle (miesiąc 0 i 12) ALEM [29]. Po obu cyklach ALEM kliniczne parametry istotnie się poprawiły (wskaźnik rzutów z 3.2 do 1.6, NP z 2.3 do 0.9 st. po 1 r. oraz 0.17, 0.38 st. po 2 latach);  $p < 0.0001$  [29]. Poprawa była uderzająca, aczkolwiek jej trwałość nie jest znana. Należy zaznaczyć, że poważne objawy niepożądane wystąpiły u 3 chorych; była to zakrzepica żylna, zatorowość płucna i zapalenie płuc w przebiegu neutropenii. W analogicznym badaniu 128 chorych na NZSR lub WPSR niewrażliwych lub źle reagujących na IFN beta albo GA podano pojedynczy wlew natalizumabu (NAT) [4]. W ciągu rocznego leczenia NAT przeszło 83% było bez rzutów, zaś tylko 7% wykazało nowe zmiany na obrazach RM mózgu [4]. Drugi wlew NAT był możliwy tylko u 57 chorych ze względu na wystąpienie nadwrażliwości lub przeciwciał przeciwko NAT. W naszkicowanych na ryc. 2 algorytmach nie ma powtórnego cyklu leczenia MTX, prób podania AZA po MTX, jak również ryzykownego

kojarzenia NAT z IFN beta lub kladribiny z IFN beta.

#### **LECZENIE CHORYCH Z PRZECIWCIAŁAMI NEUTRALIZUJĄCYMI IFN BETA (NAB)**

Stwierdzono, że nagłe podwyższenie dawki IFN beta ma racjonalną podstawę celem wywołania immunologicznej tolerancji [3]. Takie postępowanie jest uzasadnione, jeśli miano NAB jest niskie (25–100 NU/ml) i utrzymuje się nie dłużej niż rok. Zagadnienie redukcji NAB przez MP i.v. badano w 2 grupach leczonych Betaferonem<sup>®</sup>. W tym algorytmie porównano częstość występowania NAB u 71 chorych przyjmujących sam IFN beta-1b oraz u 66 chorych otrzymujących ten sam lek i MP i.v. (1g co mies. przez rok), [30]. W kohorcie leczonej wyłącznie IFN beta-1b 22.5% pacjentów miało NAB, natomiast w kohorcie otrzymującej dwa leki tylko 10.6% było seropozytywnych;  $p = 0.06$ . Rozszerzenie obu ramion próby do 161 chorych potwierdziło wcześniejsze dane. Łączne podawanie IFN beta-1b i MP i.v. przez 15 mies. zmniejszyło liczbę chorych z NAB o 54% [31].

W drugim algorytmie próbowano zamienić IFN beta na IFN alfa-2 (Alferon<sup>®</sup>), GA, cykliczne pulsy MP i.v. lub daclizumab (DAC). Kohortę 133 chorych najpierw leczono IFN beta, a następnie podzielono na grupę 65 otrzymujących DAC (2 mg/1 kg co 2 tyg.) oraz grupę 68 przyjmujących placebo [32]. W pierwszej grupie obserwowano mniejszą liczbę chorych z pokontrastowymi, aktywnymi ogniskami (Gd+) i z przeciwciałami neutralizującymi IFN beta (NAB+), niż w drugiej grupie. Chorzy z NAB reagowali na DAC nieco lepiej w porównaniu do chorych bez NAB [32].

Trzeci algorytm dotyczył chorych dobrze reagujących na leczenie IFN beta, chociaż stwierdzono u nich NAB. Pozytywna odpowiedź na IFN beta seropozytywnych pacjentów może wynikać z niższych mian przeciwciał (25–100 NU/ml), słabszego powinowactwa NAB do IFN beta lub co bardziej prawdopodobne z opóźnionego działania tych przeciwciał na aktywność IFN beta [33]. W tym algorytmie celowe jest kontynuowanie leczenia IFN beta aż do utraty skuteczności terapii.

#### **WCZEŚNIEJSZE PRZERWANIE LECZENIA IFN BETA LUB NATALIZUMABEM**

Przewidywanie wcześniejszego przerwania immunomodulującego leczenia jest trudne i niepewne. W badaniu pod akronimem BEST stwierdzono szereg czynników, które sprzyjały wcześniejszemu przerwaniu leczenia IFN beta-1b [34]. Większą skłonność do zakończenia leczenia mieli

młodszy (<36 lat), kobiety (74% próby), chorzy z dłuższą chorobą (≥10 lat), z większą liczbą rzutów, częstszymi terapiami prednizonem (≥3 w ostatnich 2 latach), z większą NP przed leczeniem (≥2.5 st. EDSS), progresją choroby (o ≥1 st. na 2 lata), uporczywymi objawami niepożądanymi lub większą liczbą współistniejących chorób [34]. Tendencje te nie były w próbie BEST poddane analizie statystycznej. Na zakończenie należy podkreślić, że wcześniejsze zakończenie TM SR zwykle okazuje się niekorzystne. Zarówno po przerwaniu leczenia IFN beta, jak i NAT, stwierdzono istotny, źle rokujący przyrost aktywnych T2-zależnych uszkodzeń mózgu [35, 36]. Leczenie IFN beta lub NAT powinno być zatem kontynuowane tak długo, jak długo przynosi ono kliniczną korzyść, lub nie zagraża objawami toksycznymi [4, 34].

Skróty: AZA – azatiopryna, CY – cyklofosfamid, DAC – daclizumab, EDSS (Expanded Disability Status Scale) – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Układu Nerwowego, GA (glatiramer acetate) – octan glatirameru, Gd (gadolinium) – gadolina, IFN beta – interferon beta, IG – immunoglobulina, MP – metylprednizon, MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale) – Skala Ciężkości Stwardnienia Rozsianego, MTX – mitoksantron, NAT – natalizumab, NP – niepełnosprawność, NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane, TM – terapia modyfikująca.

## PIŚMIENNICTWO

- Goodin D., Frohman E., Garmany G. i wsp.: *Disease modifying therapy in multiple sclerosis*. Neurology 2002; 58: 169-178.
- Frohman E.: *Treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis* [w:] Rudick R., Goodkin D. (red.): *Multiple Sclerosis Therapeutics*. M. Dunits. London 1999.
- Giovannoni G.: *Strategies to treat and prevent the development of neutralizing anti-interferon-β antibodies*, Neurology 2003; 61: suppl. 5, S13-S17.
- Batra N., Ramanathan N., Hojnacki D. i wsp.: *Natalizumab use in a large multiple sclerosis centre ascertaining the therapeutic benefit and the cause for treatment discontinuation*, Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S184.
- Cendrowski W.: *Stwardnienie rozsiane*, Państwowe Wydawnictwo Lekarskie. Warszawa 1993.
- Rieckmann P.: *Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis: update (September 2006)*, Nervenarzt 2006; 77: 1506-1518.
- Karussis D., Bierrmann L., Bohlega S. i wsp.: *A recommended treatment algorithm in RRMS: reprint of an international consensus meeting*, Europ. J. Neurol. 2006; 13: 61-71.
- Ramtahal J., Jacob A., Das K. i wsp.: *Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxan-*

*trone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active RRMS*, J. Neurol. 2006; 253: 1160-1164.

- Roxburgh R., Seaman S., Masterman S. i wsp.: *Multiple Sclerosis Severity Scale: using disability and disease duration to rate disease severity*, Neurology 2005; 64: 1144-1151.
- Herbert J.: *Rational treatment algorithms for relapsing multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S81.
- Zivadnov R., Rudick R., De Masi R. i wsp.: *Long-term effects of intravenous methylprednisolone therapy on brain atrophy in RRMS*, J. Neurol. Sci. 2001; 187: suppl. 1, S434.
- Fazekas F., Lublin F., Li D. i wsp.: *Intravenous immunoglobulin in RRMS*, Neurology 2008; 71: 265-271.
- Goodkin D., Bailey R., Teetzen M. i wsp.: *The efficacy of azathioprine in RR multiple sclerosis*, Neurology 1991; 41: 20-25.
- Caon Ch., Zvartau-Hind M., Din M. i wsp.: *Combination therapy with glatiramer acetate and intravenous methylprednisolone in RRMS patients at high risk of secondary progression*, Multiple Sclerosis 2001; 7: suppl. 1, S58.
- Havrdova E., Krasensky J., Ticha V. i wsp.: *Intramuscular interferon beta 1-A in combination with azathioprine and low dose steroids: preliminary results of a double-blind placebo controlled study*, Multiple Sclerosis 2001; 7: suppl. 1, S65.
- Jeffery D., Durden D., Burdette J.: *Trial of combined mitoxantrone and interferon beta-1B therapy in patients with worsening MS using monthly gadolinium enhanced MRI*, Multiple Sclerosis 2001; 7: suppl. 1, S66.
- Phillips J., Kappas L., O'Connor P. i wsp.: *The effects of natalizumab monotherapy on multiple measures of disability progression in MS patients*, Neurology 2006; 66: suppl. 2, A62-A63.
- Kozak T., Havrdova A., Trneny M. i wsp.: *Immunoablative therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of poor-risk MS*. Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S52.
- Krishnan C., Kaplin A., Brodsky R. i wsp.: *Reduction of disease activity and disability with high-dose cydophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis*, Arch. Neurol. 2008; 65: 1044-1051.
- Edan G.: *The effectiveness and practicality of immunosuppressive drugs*, Int. MS J. 2004; 11: 53-60.
- Le Page E., Comi G., Filippi M. i wsp.: *Comparison of two therapeutic strategies in aggressive RRMS: mitoxantrone as induction for 6 months followed by interferon-β-1b versus interferon-β-1b. A 3-year randomized trial*, Neurology 2008; 70: A227.
- Filippi M., Le Page E., Leray E. i wsp.: *MRI results of a 3-year randomized trial comparing two therapeutic strategies in aggressive RRMS: mitoxantrone as induction for 6 months followed by interferon-β-1b versus interferon-β-1b*, Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S103.
- Handouk Y., Angelieri V., Danni M. i wsp.: *Long-term maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone in rapidly progressive MS*, Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S46.
- Arnold D., Bar-Or A., Campagnolo D. i wsp.: *Short-term immunosuppressive with mitoxantrone: followed by long-term glatiramer acetate vs. glatiramer acetate alone: re-*

- sults at 36 months in patients with RRMS, Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S29.
25. Perumal J., Hreha S., Caon Ch. i wsp.: *Intense immunosuppression as the initial disease-modifying therapy in clinically active relapsing MS*, Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S172.
  26. Goodin D.: *The BEYOND Study. The Bayer Schering Satellite Symposium at the 1st World Congress on Controversies in Neurology*, Berlin 2007.
  27. Schwid S., Thorpe J., Sharief M. i wsp.: *Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in RRMS*, Ann. Neurol. 2005; 62: 785-792.
  28. Tellez N., Rio J., Tintoré M. i wsp.: *Glatiramer acetate after mitoxantrone in non-responding to interferon-beta*, Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S216-S217.
  29. Fox E., Mayer L., Sullivan H. i wsp.: *Two-year results with alemtuzumab in patients with active RRMS who have failed licensed beta interferon therapies*, Multiple Sclerosis 2007; 13: suppl. 2, S166-S167.
  30. Pozzilli C., Gasperini C., Mainero C. i wsp.: *Methylprednisolone in association with IFN  $\beta$ -1b to suppress the development of NAB in RRMS*, Multiple Sclerosis 1999; 5: suppl. 1, S13.
  31. Pozzilli C., Borriello G.: *Possible strategies to reduce interferon-beta antibody formation: concomitant treatment with steroids*. Eur. J. Neurol. 2002; 9: suppl. 2, 233.
  32. Never L., Singer R., Wang H. i wsp.: *Daclizumab exhibits efficacy in multiple sclerosis subjects positive for interferon-beta neutralizing antibodies*, Multiple Sclerosis 2008; 14: suppl. 1, S169.
  33. Giovannini G., Goodman D.: *Neutralizing anti-IFN- $\beta$  antibodies. How much more evidence do we need to use them in practice?* Neurology 2005; 65: 6-8.
  34. Kappos L., Achtnichts L., Wu S.: *BEST (Betaferon® in Early Relapsing-remitting MS Surveillance Trial): interim report 2*, Multiple Sclerosis 2005; 11: suppl. 1, S154.
  35. Durko A., Singer M., Nicpan A. i wsp.: *Ocena kliniczna i rezonansowa chorych na SR w odległym czasie po zakończeniu leczenia interferonem beta*, Neur. Neurochir. Pol. 2008; 42: suppl. 4, S340.
  36. Vellings M., Castelijns J., Barkhof F. i wsp.: *Postwithdrawal rebound increase in T2 lesions activity in natalizumab treated MS patients*. Neurology 2008; 70: 1150-1151.

Wojciech Cendrowski  
02-533 Warszawa  
ul. Balladyny 1d/6

Praca wpłynęła do Redakcji: 5 sierpnia 2009  
Zaakceptowano do druku: 5 września 2009