

Przyszłość terapii stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży

Future of multiple sclerosis therapy in children and adolescents

Mariusz Stasiołek, Katarzyna Połatyńska

Klinika Neurologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), u której podstaw leżą najprawdopodobniej złożone zaburzenia odpowiedzi immunologicznej oraz procesy neurodegeneracyjne. Intensywne badania nad terapią w SM umożliwiły w ostatnich latach wprowadzenie na rynek szeregu leków o zróżnicowanym mechanizmie działania, odmiennej skuteczności klinicznej i profilu działań niepożądanych, a także różnej drożdy i schemacie podawania pacjentom. Wczesne rozpoczęcie terapii immunomodulacyjnej oraz możliwość jej dostosowania do przebiegu choroby skutkują, u dużej grupy pacjentów, dobrą kontrolą rzutów, a nawet spowolnieniem progresji niepełnosprawności. Pozwoliło to na wprowadzenie pojęcia „brak oznak aktywności choroby” (ang. *no evidence of disease activity* – NEDA) do standardu oceny skuteczności leczenia w SM. Niestety, sytuacja terapeutyczna u pacjentów z SM o wczesnym początku jest znacznie trudniejsza. W dalszym ciągu brak jest danych na temat leczenia immunomodulacyjnego uzyskanych w wieloośrodkowych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacjach pediatrycznych. W Polsce dodatkowym ograniczeniem są ramy programów refundacyjnych, które nie przewidują żadnej opcji terapeutycznej dla pediatrycznych pacjentów z SM niereagujących na leki pierwszego rzutu (interferony i octan glatirameru). Dlatego duże nadzieje wiązane są z wynikami prowadzonych obecnie u dzieci i młodzieży z SM badań III fazy leków immunomodulacyjnych o dużej skuteczności działania wykazanej u osób dorosłych i dogodnej – doustnej formie podawania.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie immunomodulacyjne, nowe leki w stwardnieniu rozsianym

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS) caused, most probably, by complex immune disturbances and neurodegenerative processes. Recent intensive research on the therapy of MS enabled the registration of several pharmaceuticals characterized by various mechanisms of action, different clinical effectiveness and side-effects profile as well as different ways and schemes of administration. Early introduction of the immunomodulatory treatment and the possibility to adjust the therapy to the disease course allow for an efficient control of relapses and even the inhibition of disability progression in a significant group of patients. Accordingly, the term of No Evidence of Disease Activity (NEDA) was included in the standards of assessment of MS therapy effectiveness. Unfortunately, the situation in early onset MS is less positive. There are still no data on the immunomodulatory treatment obtained in multicenter clinical trials performed in pediatric populations. In Poland additional constrictions arise from the governmental therapy programs lacking any options for the pediatric MS patients with no response to first line treatments (interferons or glatiramer acetate). Therefore, there are high expectations regarding the results of currently ongoing in pediatric MS patients Phase 3 clinical trials of immunomodulatory therapies, characterized by significant effectiveness in adult population and convenient, oral way of administration.

Key words: Multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, new drugs in MS

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Częstość występowania SM wykazuje wyraźne zróżnicowanie geograficzne, jednak w populacjach Ameryki Północnej oraz północno-zachodniej Europy parametr ten osiąga wartości 100–200/100 000 mieszkańców. Fakt ten w połączeniu ze szczytem zachorowań na SM lokalizującym się pomiędzy 20. a 40. rokiem życia sprawia [1], że choroba ta jest uważana za najczęstszą neurazową przyczynę niesprawności neurologicznej młodych dorosłych [2]. Co więcej, analizy demograficzne sugerują stały wzrost częstości występowania SM – w związku z dłuższym czasem

przeżycia pacjentów, ale także prawdopodobnie ze zwiększającą się liczbą zachorowań, przynajmniej w niektórych populacjach [3]. W tym miejscu należy podkreślić, że nawet do 10% przypadków choroby rozpoczyna się poniżej 18. roku życia, dotyka więc grupy dzieci i młodzieży, niosąc za sobą szczególne konsekwencje osobnicze i społeczne [1]. Etiopatogeneza SM pozostaje niejasna, jednak wyniki badań, prowadzonych wielopoziomowo – zarówno na materiale pozyskiwanym od pacjentów, jak i na modelach zwierzęcych choroby wskazują, iż u podłoża szerokiej gammy objawów klinicznych leżą procesy zapalne i neurodegeneracyjne OUN [4]. Wraz z rozwojem badań neuropatologicz-

nych wiedza o zapalnym podłożu charakterystycznych dla SM ognisk uszkodzenia oligodendrocytów i osłonek mielinowych [5] została uzupełniona szczegółowymi opisami podtypów zmian w OUN o odmiennych profilach zaburzeń mielinizacji oraz zróżnicowaną akumulacją komórkowych i humoralnych składników układu immunologicznego [6]. Wiadomo także, iż bardzo istotną rolę w procesie chorobowym SM poza demielinizacją pełni uszkodzenie aksonalne, związane z progresją niepełnosprawności neurologicznej w tej chorobie [7]. Obszarem kontrowersji pozostaje czynnik spustowy procesu patologicznego, jak również dokładna sekwencja zapalnych i neurodegeneracyjnych mechanizmów patologicznych. Pewny wydaje się jednak udział układu odpornościowego od najwcześniejszych etapów choroby. Co istotne, liczne badania eksperymentalne wykazały bardzo szerokie spektrum zaburzeń funkcji układów immunoregulacyjnych w SM, obejmujące nie tylko typowe składniki układu odpornościowego w obszarze odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej [8–10], ale także elementy spoza tego układu wykazujące właściwości immunoregulacyjne, takie jak komórki macierzyste i komórki glejowe [11, 12].

Bezsprzeczne zaangażowanie procesów immunologicznych w etiopatogenezę SM stało się podłożem coraz liczniejszych prób stosowania różnego rodzaju terapii immunosupresyjnych, a następnie immunomodulacyjnych u pacjentów z SM. Na podstawie wyników wielośrodkowych badań klinicznych agencje rządowe Stanów Zjednoczonych i Europy zarejestrowały do stosowania w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM leki modyfikujące przebieg choroby i spowalniające jej przebieg, takie jak interferony, octan glatirameru, fingolimod czy przeciwciała monoklonalne. Aczkolwiek mechanizmy działania tych preparatów różnią się od siebie w znaczący sposób, ich wspólnym mianownikiem pozostaje nadal, w dużym stopniu niespecyficzne, oddziaływanie na układ immunologiczny. Pomimo tego dobra lub nawet bardzo dobra kontrola rzutów choroby, a w niektórych wypadkach wyraźny wpływ na progresję niepełnosprawności pozwoliły na wprowadzenie pojęcia „brak oznak aktywności choroby” (ang. *no evidence of disease activity* – NEDA) do standardu oceny skuteczności leczenia. Na pojęcie NEDA składa się szereg parametrów, w tym wskaźnik rzutów choroby, progresja niepełnosprawności oraz dynamika zmian w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI). Podkreśla się znaczenie szybkiej zmiany leczenia na bardziej efektywne w przypadku braku skuteczności w osiągnięciu NEDA, tak by uzyskać jak najlepszą długofalową protekcję przed postępowaniem niepełnosprawności [13]. Osiągnięcie i utrzymanie statusu NEDA oparte jest na szczegółowej kontroli klinicznej i szybkiej decyzji terapeutycznej, ta natomiast opiera się, w dużej mierze, na dostępności leków o różnym mechanizmie działania.

Niewątpliwie takie zasady postępowania powinny stosować się również do przypadków SM o wczesnym początku. Zasadność intensywnej terapii immunoregulacyjnej w dziecięcym SM podkreślają dane wskazujące, że proces zapalny leżący u podstaw choroby jest wyraźniej

nasilony, a przebieg kliniczny w pierwszych latach charakteryzuje się większą częstością zaostrzeń z tendencją do szybkiej i kompletnej remisji, wieloogniskowymi objawami, a także większym nasileniem zmian ogniskowych OUN obserwowanych w MRI [1, 14–16]. Poza względami bezpieczeństwa terapii tego typu odmienną dynamiką procesu chorobowego w połączeniu z opisywanymi różnicami w strukturze odpowiedzi immunologicznej [17, 18] oraz charakterystyce immunopatologicznej zmian ogniskowych OUN w dziecięcej postaci SM [19] przemawiają również za ostrożnością w ekstrapolacji doświadczeń pozyskanych w terapii dorosłych z SM na dzieci i młodzież [20, 21].

Niestety, obecnie brak jest danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności terapii immunomodulacyjnych SM opartych na randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poniżej 18. roku życia. Istnieje jednak szansa, że sytuacja ta ulegnie istotnej poprawie w przebiegu następnych lat dzięki regulacjom przyjętym przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency – EMA) oraz Agencję ds. Żywności i Leków w USA (ang. Food and Drug Administration – FDA), które wymagają od każdego nowego leku wprowadzanego do terapii SM przedstawienia programu terapii u pacjentów pediatrycznych.

Tymczasem w warunkach polskich leczenie immunomodulacyjne SM u dzieci i młodzieży sprowadza się obecnie do metod terapeutycznych zaczerpniętych z pierwszej linii terapii SM u dorosłych i obejmuje preparaty interferonu beta (IFN β) oraz octan glatirameru – obie substancje podawane drogą iniekcji podskórnej lub domięśniowej. Istotny jest fakt, iż program leczenia stwardnienia rozsianego Ministerstwa Zdrowia od niedawna nie eliminuje z leczenia immunomodulacyjnego pacjentów najmłodszych, nadal jednak nie oferuje żadnych opcji terapeutycznych dla pacjentów pediatrycznych nie reagujących w wystarczający sposób na zastosowane leczenie pierwszej linii.

INTERFERONY

Interferony stanowią grupę naturalnie występujących w organizmie ludzkim cytokin o bardzo silnie wyrażonych właściwościach immunoregulacyjnych. Spośród licznych przedstawicieli tej grupy o odmiennych właściwościach biologicznych, INF β znalazł zastosowanie w terapii SM, kiedy to w 1993 roku FDA zarejestrowała podskórną postać INF β w leczeniu tej choroby. Obecnie po ponad 20-letnim okresie stosowania preparaty INF β , jak większość leków immunomodulujących, są zarejestrowane do leczenia postaci rzutowo-remitującej SM. Wyniki długofalowej obserwacji wskazują, że pomimo początkowych nadziei zastosowanie INF β -1b, w leczeniu postaci wtórnie postępującej SM nie przynosi oczekiwanych korzyści klinicznych [22, 23].

Mechanizm pozytywnego efektu klinicznego zastosowania INF β w SM był obiektem wielu badań naukowych. Aczkolwiek nie do końca poznany, wydaje się on być wielopoziomowy i obejmuje między innymi: zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych przy jednoczesnym zwiększeniu produkcji czynników przeciwzapalnych i regulacyj-

nych, modulację wytwarzania chemokin oraz przechodzenia komórek immunologicznych przez barierę krew–mózg, aktywację procesów immunoregulacyjnych zależnych m.in. od komórek NK (ang. *natural killers*) oraz od komórek dendrytycznych (ang. *dendritic cells* – DCs), a także wpływ na produkcję czynników neurotroficznych [24].

W terapii stosuje się preparaty rekombinowanego interferonu β -1, o składzie aminokwasowym identycznym z ludzkim interferonem (IFN β -1a) oraz analog o zmodyfikowanym składzie aminokwasowym (IFN β -1b, usunięcie pierwszej metioniny oraz podstawienie cysteiny na serynę w pozycji 17), nieulegający glikozylacji. Brak jest jak dotąd randomizowanych badań klinicznych wskazujących na istotne zalety którejsz z dwóch wymienionych form IFN β w terapii. Nie wydaje się również, by preparaty różniły się znacząco pod względem dostępności i skuteczności, również ich profile toksyczności pozostają bardzo zbliżone. Do najczęstszych działań niepożądanych u dzieci należą objawy grypopodobne, reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Nie ma badań farmakokinetycznych odnośnie do populacji dziecięcej, a dane o skuteczności i bezpieczeństwie pochodzą z badań przeprowadzonych u dorosłych pacjentów. Wyniki dotychczasowych badań obserwacyjnych sugerują jednak skuteczność różnych preparatów IFN β w redukcji częstości rzutów SM w populacjach pediatrycznych [25].

Dalsze badania nad interferonami prowadziły do stworzenia formy pegylowanej (PEG-IFN β). Pegylacja, polegająca na dołączeniu cząsteczki glikolu polietylenowego do dotychczas stosowanych substancji, ma na celu poprawę właściwości farmakokinetycznych a w konsekwencji również poprawę efektywności działania. Sam proces pegylacji został wprowadzony do produkcji już w latach 70. ubiegłego wieku i był między innymi stosowany do poprawy właściwości farmakokinetycznych IFN β -1a [26]. Wspomniana modyfikacja strukturalna pozwala na wydłużenie czasu działania IFN β w mechanizmie opartym m.in. na hamowaniu wydalania leku przez nerki.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy wykazano, że podawanie podskórne PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie poprawiało istotnie wskaźnik NEDA oraz badane parametry MRI w porównaniu z grupą *placebo* i pacjentami otrzymującymi PEG-IFN β co 4 tygodnie [27]. Profil bezpieczeństwa i tolerancji PEG-IFN β 1a okazał się podobny do konwencjonalnych form interferonów. Podobnie jak w przypadku klasycznych form IFN β , najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy grypopodobne oraz związane ze sposobem podania, czyli zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Podsumowując można stwierdzić, że PEG-IFN β stanowi interesującą nową opcję terapeutyczną w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM, która łączy skuteczność IFN β o ustalonej tolerancji i bezpieczeństwie działania przy zmniejszonej częstości dawkowania [28]. Rozwiązanie to wydaje się mieć szczególne znaczenie dla pacjentów w wieku dziecięcym, u których konieczność częstych iniekcji jest istotnym czynnikiem wpływającym na tolerancję leczenia i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych czyli tzw. *compliance*.

OCTAN GLATIRAMERU

Od 2012 roku możliwe jest stosowanie w populacji dziecięcej octanu glatirameru jako leku pierwszej linii w ramach programu NFZ. Octan glatirameru jest solą kwasu octowego mieszaniny syntetycznych polipeptydów będących losową kombinacją L-lizyny, L-alaniny, L-tyrozyny i kwasu L-glutaminowego o średniej masie cząsteczkowej 6,4 kDa. Dokładny mechanizm działania tego kopolimeru nie jest znany, jednak dotychczasowe badania, podobnie jak w przypadku IFN β , wskazują, że jest on złożony i przynajmniej częściowo opiera się na swoistej mimikrze molekularnej w stosunku do białka zasadowego mieliny (ang. *myelin basic protein* – MBP) jednego z potencjalnych autoantygenu mielinowych. Uważa się, że podanie kopolimeru poprzez interakcję z receptorami autoreaktywnych limfocytów T przesuwają równowagę odpowiedzi immunologicznej z dominującego typu Th1 w kierunku odpowiedzi zależnej od limfocytów Th2 [29], a także komórek regulatorowych – w tym specyficznych podtypów komórek dendrytycznych [8]. Octan glatirameru jest podawany raz dziennie w iniekcji podskórnej i podobnie jak w przypadku preparatów IFN β nie istnieją badania farmakokinetyczne tego leku w populacji dziecięcej. Najczęstsze działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przemijające uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz reakcje ogólnoustrojowe takie jak dreszcze i zmęczenie. Octan glatirameru okazał się na tyle bezpiecznym lekiem, że uzyskał kategorię bezpieczeństwa B i zgodę FDA na podawanie u kobiet ciąży. Lek ten jest również dobrze tolerowany w grupie dzieci i młodzieży.

Obecnie uważa się preparaty IFN β i octan glatirameru za substancje równorzędne w leczeniu SM, o bardzo podobnym profilu działania i podobnym wpływie na przebieg choroby [30]. Te właściwości sprawiają, że octan glatirameru stosowany jest w przypadku braku tolerancji IFN β lub w przypadku nieskuteczności tej terapii jako leczenie o odmiennym mechanizmie immunomodulacyjnym. Należy jednak pamiętać, że pomimo opisywanej wcześniej sytuacji i braku innych opcji terapeutycznych w pediatrycznym SM, octan glatirameru nie stanowi *de facto* terapii drugiej linii w SM.

W przypadku pacjentów otrzymujących IFN β istnieje możliwość rozwinięcia się oporności na lek w mechanizmie zależnym od wytwarzania w organizmie przeciwciał neutralizujących [31]. Niepowodzenie terapeutyczne, wywołane pojawieniem się przeciwciał neutralizujących IFN β , jest wskazaniem do zmiany terapii na octan glatirameru. W sytuacji odwrotnej – braku satysfakcjonujących wyników terapii i progresji choroby u pacjentów dotychczas leczonych octanem glatirameru – należy rozważyć wdrożenie leczenia IFN β . Jednak w obecnych uwarunkowaniach terapii SM u dzieci i młodzieży w Polsce stwierdzenie nieskuteczności terapii obu grup preparatów jest jedną z trudniejszych sytuacji klinicznych, ponieważ leki tzw. drugiej linii są wciąż niedostępne dla populacji pediatrycznej w ramach programów NFZ.

Jedną z niewielu niedogodności octanu glatirameru jest konieczność częstego podawania leku, czyli codziennych wkluc podskórnych, co w populacji dziecięcej może być powodem istotnych problemów i wiązać się z niepowo-

dzeniami terapeutycznymi – podobnie jak w przypadku preparatów IFN β . Badania ostatnich lat wykazały, że octan glatirameru w wysokiej dawce (40 mg) może być podawany 3 razy w tygodniu, zachowując swoje właściwości kliniczne. Większa dawka ma taki sam stopień bezpieczeństwa jak klasyczna i jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Skuteczność tej formy podawania leku oraz jej bezpieczeństwo potwierdzono w wielkośrodkowym badaniu III fazy [32], a w 2014 roku została ona zarejestrowana przez FDA do stosowania w rzutowo-remisyjnej postaci SM [33]. Aczkolwiek obecnie brak jest informacji na temat planów prowadzenia tego typu badań klinicznych w populacji pediatrycznej zarówno PEG-IFN β , jak i octan glatirameru w wysokiej dawce o niskiej częstotliwości podawania mogłyby stać się atrakcyjniejszą i łatwiejszą do zaakceptowania formą terapii SM dla dzieci i młodzieży.

Leki pierwszej linii są dobrze tolerowane przez dzieci z postacią rzutowo-remisyjną SM. Niekiedy jednak, ze względu na dynamiczny przebieg choroby, konieczne jest podjęcie decyzji czy terapia powinna być kontynuowana pomimo występowania kolejnych zaostrzeń i postępowania niesprawności. Progresa objawów klinicznych, występowanie rzutów, wzrost wskaźnika EDSS oraz aktywność procesu chorobowego w obrazowaniu MRI ośrodkowego układu nerwowego są uznane za kryteria niepowodzenia leczenia.

Biorąc pod uwagę częstość niepowodzenia terapii pierwszej linii, istnieje pilna potrzeba opracowania strategii leczenia drugiej linii, tak by mogła ona objąć dzieci i młodzież z agresywnie przebiegającym SM. Nowe leki spowalniające postęp choroby, zarówno doustne, jak i podawane pozajelitowo, będą dostępne w populacji pediatrycznej dopiero w przyszłości, zakładając, że profil bezpieczeństwa i tolerancji w długotrwałej obserwacji populacji pediatrycznej pozwoli na włączenie leków do stałego kanonu terapii.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Jednym z leków stosowanych w leczeniu agresywnie postępującego SM jest natalizumab. Natalizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się specyficznie z podjednostką $\alpha 4$ integryny $\alpha 4\beta 1$ – cząsteczki adhezyjnej ulegającej ekspresji na powierzchni leukocytów. Mechanizm działania leku opiera się na hamowaniu oddziaływania pomiędzy cząsteczką adhezyjną obecną na powierzchni limfocytów T a jej receptorem na komórkach śródbłonna naczyniowego, czego wynikiem jest blokowanie procesu adhezji leukocytów do śródbłonna naczyń, warunkującego skuteczną migrację leukocytów przez barierę krew–mózg. W konsekwencji następuje zmniejszenie napływu komórek zapalnych do OUN [34].

W dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych III fazy stwierdzono, że natalizumab jest bardzo skuteczny w redukcji częstości rzutów SM i progresji niepełnosprawności, a także ograniczeniu parametrów aktywności choroby w badaniu MRI [35]. Pozytywny efekt kliniczny dodania natalizumabu do terapii IFN β wykazano również u pacjentów, u których dotychczas prowadzone leczenie nie było skuteczne w hamowaniu rzutów SM [36]. Natali-

zumab okazał się także bardzo efektywny w leczeniu agresywnie przebiegającego SM u osób dorosłych [37, 38].

Natalizumab wymaga podawania drogą dożylną, jednak z mniejszą częstością niż leki pierwszej linii (1 podanie leku co 4 tygodnie). Do częstych działań niepożądanych należą: kaszel, problemy z połykaniem, przyspieszenie czynności serca i oddechu oraz objawy alergiczne takie jak wysypka, obrzęk języka, twarzy lub warg. Często obserwuje się także zmęczenie i osłabienie. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia natalizumabem (także śmiertelnym) jest wieloogniskowa postępująca leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leucoencephalopathy* – PML), będąca wynikiem, następującej w warunkach obniżonej kontroli immunologicznej, inwazji do ośrodkowego układu nerwowego oportunistycznego wirusa Papowa – wirusa JC (ang. *John Cunningham virus*). Coraz liczniejsze przypadki PML rejestrowane wraz z upowszechnieniem stosowania natalizumabu spowodowały konieczność wprowadzenia ścisłych reguł kwalifikacji do terapii, kontroli jej przebiegu oraz kończenia terapii i zmiany na innego rodzaju leczenie u pacjentów z SM [39].

Brak jest danych dotyczących zastosowania natalizumabu u dzieci i młodzieży z SM pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Jednak wyniki badań obserwacyjnych wykazują, że na podstawie protokołu leczenia dorosłych natalizumab został zastosowany w populacji dziecięcej z bardzo dobrym efektem terapeutycznym przy łagodnych działaniach ubocznych (ból głowy, łagodna astma) [40, 41]. Nie opublikowano do tej pory doniesień na temat wystąpienia PML w związku z terapią natalizumabem u pediatrycznych pacjentów z SM. Trzeba jednak pamiętać, że obserwowane grupy nie są liczne na tyle, aby można potwierdzić bezpieczeństwo stosowania tego leku w populacji dziecięcej. Autorzy dotychczasowych publikacji nie zgadzają się w temacie optymalnej dawki stosowanej w populacji dzieci i młodzieży. Część badaczy opiera się dokładnie na protokole stosowanym u osób dorosłych (dawka 300 mg co 4 tygodnie), część zaleca dawkę szacowaną w zależności od masy ciała pacjenta (3–5 mg/kg/dawkę). Dawka 3–5 mg/kg/dawkę była wykorzystywana w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, również z dobrym skutkiem terapeutycznym. Przeciwnicy dawki wyliczanej według masy ciała postulują, iż jest to dawka wysycająca tylko w 93% receptor $\alpha 4$ i wysycenie to spada w kolejnych tygodniach od podania leku, co może mieć wpływ na jego skuteczność [42].

Innym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do terapii SM po badaniach II i III fazy jest alemtuzumab. Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD52, ulegającemu ekspresji na limfocytach. Alemtuzumab prowadzi do szybkiej i długotrwałej deplekcji CD52 pozytywnych limfocytów T i B, a w konsekwencji do re-programowania procesów immunoregulacyjnych, czego wynikiem ma być pozytywny efekt kliniczny. Niestety, pomimo wysokiej skuteczności i postulowanego wpływu spowalniającego procesy atrofii mózgu u pacjentów z SM, stosowanie alemtuzumabu wiąże się istotnymi działaniami ubocznymi, w tym z aktywacją innych procesów autoimmunologicznych (dotyczących zwłaszcza

tarczycy) nawet u 30–40% pacjentów [43]. W związku z tym wprowadzenie alemtuzumabu do terapii SM u dzieci i młodzieży wydaje się wątpliwe bez uprzedniej skrupulatnej oceny bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej.

Ze względu na rosnącą ilość danych na temat zaangażowania limfocytów B w patogenezę SM komórki te stały się również celem specyficznym ukierunkowanych terapii. Rituximab – chimeryczne przeciwciało specyficzne dla cząsteczki CD20, wykorzystywane w onkologii do leczenia przewlekłej białaczki limfocytarnej i chłoniaków nieziarniczych, wykazał skuteczność w pewnych grupach pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM [44], jednak brak jest jak dotychczas wystarczających danych z badań klinicznych na temat rzeczywistego efektu stosowania tego leku w SM [45]. W odróżnieniu od rituximabu, ocrelizumab – przeciwciało specyficzne dla innego epitopu ulegającego ekspresji na limfocytach B cząsteczki CD20 i wykazujące odmienny sposób działania – wydaje się wykazywać bardzo pozytywne efekty w prowadzonych w ostatnim okresie badaniach klinicznych u pacjentów zarówno z rzutowo-remisyjną, jak i pierwotnie postępującą postacią SM [46]. W literaturze istnieją kazuistyczne doniesienia na temat pozytywnych efektów klinicznych i dobrej tolerancji rituximabu u pacjentów pediatrycznych [47], co ze względu na mechanizm działania leków z tej grupy może stanowić podłoże do dalszych badań nad ich zastosowaniem u dzieci i młodzieży.

FINGOLIMOD

Bardzo obiecujące efekty w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM ma fingolimod, cząsteczka będąca strukturalnym analogiem występującej naturalnie w organizmie sfingozyny. W wyniku szybkiej i efektywnej fosforylacji *in vivo* fingolimod uzyskuje wysokie powinowactwo do czterech z pięciu receptorów fosforanu sfingozyny z grupy S1P (S1P1 oraz S1P3-5). Receptory te ulegają ekspresji na powierzchni wielu rodzajów komórek w tym leukocytów, neuronów, komórek glejowych, a także komórek *endotelium* i mięśni gładkich naczyń oraz mięśnia sercowego [48]. Uważa się, że podstawowym mechanizmem pozytywnego działania klinicznego fingolimodu w SM jest modulacja funkcji receptorów S1P na powierzchni limfocytów, w wyniku której dochodzi do zahamowania migracji tych komórek z narządów limfatycznych do tkanek obwodowych (w tym OUN). Selektowne oddziaływanie fingolimodu na poszczególne subpopulacje limfocytów T wydaje się dotyczyć przede wszystkim komórek potencjalnie zaangażowanych w procesy autoagresji. Jednak w trakcie terapii dochodzi również do odwracalnych zmian struktury odpowiedzi immunologicznej tkanek obwodowych [48]. Poza działaniem na poziomie tkanek limfatycznych coraz więcej danych sugeruje możliwość oddziaływania fingolimodu bezpośrednio na OUN. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że podany systemowo fingolimod przechodzi przez barierę krew–mózg i poprzez interakcję z receptorami S1P w OUN wpływa na przebieg procesów neurodegeneracyjnych oraz lokalnych mechanizmów naprawczych zależnych m.in. od funkcji oligodendrocytów i remielinizacji, migracji komó-

rek progenitorowych, lokalnej produkcji czynników neurotroficznych czy też aktywności astrocytów [48, 49].

Wielką zaletą terapii fingolimodem jest doustna forma podawania leku. Wysoka skuteczność tej terapii w rzutowo-remisyjnej postaci SM u dorosłych została wykazana w 3 dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Fingolimod w istotny sposób ograniczał częstość rzutów choroby oraz rezonansowe wskaźniki aktywności choroby i atrofii mózgu w porównaniu z *placebo*, a także – co bardzo istotne – w porównaniu z IFN β (badanie TRANSFORMS). Pomimo braku w pełni spójnych danych, sugeruje się również wpływ fingolimodu na progresję niepełnosprawności [50, 51]. Wyniki wspomnianych badań doprowadziły do rejestracji w 2010 roku fingolimodu w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM w USA. W warunkach europejskich, ze względu na profil bezpieczeństwa, lek ten został zatwierdzony przez EMA do terapii wysoce aktywnej postaci SM lub jako terapia drugiej linii [52]. Podstawowym powikłaniem terapii fingolimodem jest przemijające zwolnienie akcji serca (bradykardia/bradyarytmia) i zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, dlatego po pierwszym podaniu leku pacjent powinien być monitorowany w warunkach szpitalnych przez minimum 6 godzin. Do najczęstszych komplikacji terapii fingolimodem należy również obrzęk płamki żółtej (w części przypadków z towarzyszącymi zaburzeniami widzenia), występujący najczęściej u pacjentów powyżej 40. roku życia z dodatkowymi obciążeniami, takimi jak np. cukrzyca. Dodatkowo istotnie większa częstość występowania infekcji VZV, a także pojawiające się doniesienia na temat przypadków PML u dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem podkreślają konieczność uzyskania danych na temat bezpieczeństwa tej wysoce obiecującej terapii w populacji pediatrycznej w dużych prawidłowo przeprowadzonych i kontrolowanych badaniach klinicznych. Tego typu wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy jest obecnie prowadzone m.in. w Polsce.

TERIFLUNOMID

Drugim doustnym lekiem zarejestrowanym w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM jest teriflunomid. Lek ten zmniejsza produkcję pirymidyn poprzez selektywne i odwracalne hamowanie aktywności enzymu mitochondrialnego – dehydrogenazy dihydroorotanowej. W konsekwencji dochodzi do obniżenia tempa proliferacji szybko dzielących się limfocytów T i B, bez istotnego wpływu na komórki pozostające w spoczynku. Co istotne, wyniki przeprowadzonych do tej pory badań doświadczalnych i klinicznych, oceniające m.in. odpowiedź immunologiczną przeciwko patogenom u pacjentów przyjmujących ten preparat wskazują, że pomimo swojego molekularnego mechanizmu działania, teriflunomid nie wywiera istotnego klinicznie efektu immunosupresyjnego [53]. W pracach eksperymentalnych prowadzonych z wykorzystaniem zwierzęcego autoimmunologicznego modelu SM (ang. *experimental autoimmune encephalitis* – EAE) wykazano, że pozytywny efekt kliniczny teriflunomidu związany był nie tylko ze zmniejszeniem nacieku zapalnego w OUN, ale rów-

niez z redukcją uszkodzenia aksonalnego, co może sugerować neuroprotektoryjne działanie tego leku [54]. W 3 dużych randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM stwierdzono korzystny wpływ teriflunomidu na częstość występowania rzutów choroby, progresję niepełnosprawności oraz parametry MRI [53]. Jednak wyniki kolejnego badania klinicznego z aktywnym komparatorem – IFN β – sugerują podobną skuteczność kliniczną tych preparatów w rzutowo-remisyjnej postaci SM [55]. Najczęstsze działania niepożądane teriflunomidu pod postacią dolegliwości żołądkowo-jelitowych (takich jak nudności i biegunka) oraz łysienia, miały w przeprowadzonych badaniach najczęściej łagodne do miernego nasilenia oraz przemijający charakter. Obecnie prowadzone jest badanie III fazy w populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem SM. Niestety, ze względu na swoją konstrukcję badanie kontrolowane *placebo* napotyka w naszym kraju istotne problemy związane z rekrutacją.

FUMARAN DIMETYLU

Ester metylowy kwasu fumarowego jest kolejną nową formą doustnej terapii postaci rzutowo-remisyjnej SM. Jego mechanizm działania jest prawdopodobnie dość szeroki. Lek wykazuje działanie immunomodulujące poprzez promowanie odpowiedzi zależnej od limfocytów Th2 i regulacyjnej zależnej m.in. od różnych podtypów DCs. Wywiera jednak wpływ nie tylko na komórki odpowiedzi immunologicznej, ale sugeruje się również jego lokalne oddziaływanie na składniki komórkowe OUN takie jak: mikroglej, astrocyty i neurony. Na poziomie molekularnym fumaran dimetylu aktywuje ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego NRF2 [*nuclear factor (erythroid derived 2) - like2*], co w konsekwencji zwiększa aktywność wewnętrznych procesów antyoksydacyjnych wielu typów komórek. Uważa się, że w tym mechanizmie lek może działać protekcyjnie na komórki oligodendroglu i neurony OUN [56, 57].

Pozytywny wpływ fumaranu dimetylu na częstość rzutów, progresję niepełnosprawności oraz radiologiczne

wskaźniki aktywności choroby zaobserwowany w badaniach klinicznych II i III fazy [58] stał się w 2013 roku podstawą do rejestracji leku przez FDA i EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM.

Objawy niepożądane doświadczane przez pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu to przede wszystkim zaczerwienienie skóry (głównie twarzy, ang. *flushing*) oraz problemy żołądkowo-jelitowe o niewielkim do miernego nasileniu, z tendencją do poprawy w trakcie leczenia. Obserwuje się również wzrost poziomu enzymów wątrobowych w surowicy oraz nieprawidłowości obrazu morfologii krwi, dlatego parametry te powinny być kontrolowane co 6 miesięcy.

Obecnie lek nie jest zarejestrowany w populacji dziecięcej, ale zachęcające wyniki uzyskane w populacji osób dorosłych stały się podstawą do zorganizowania badania klinicznego III fazy u dzieci i młodzieży z SM.

PODSUMOWANIE

Badania nad SM wskazują niezaprzeczalnie, że wczesne i skuteczne leczenie jest podstawą sukcesu klinicznego. Wyniki badań laboratoryjnych i klinicznych, a także obserwacji epidemiologicznych sugerują jednocześnie, że coraz częściej „wczesny okres” przebiegu klinicznego SM może dotyczyć osób poniżej 18. roku życia. Co więcej, choroba u osób najmłodszych charakteryzuje się bardziej dynamicznym przebiegiem i silniej wyrażonym procesem zapalnym. Wszystkie te czynniki sprawiają, że przyszłość terapii SM u pacjentów pediatrycznych w coraz większej mierze zaczyna warunkować przyszłość długofalowej opieki nad pacjentami z SM. Obecny zakres możliwości terapeutycznych dostępnych dla dzieci i młodzieży z SM jest stanowczo niewystarczający, ale regulacje prawne, świadomość i oczekiwania społeczne w połączeniu z aktywnością na rynku farmaceutycznym niosą nadzieję, że w niedługim czasie sytuacja ta ulegnie istotnej poprawie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Deryck O., Ketelaer P., Dubois B.: Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 720–723.
- [2] Hauser S. L., Oksenberg J. R.: The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006; 52: 61–76.
- [3] Koch-Henriksen N., Sørensen P. S.: The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520–532.
- [4] Ciccarelli O., Barkhof F., Bodini B., et al.: Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol* 2014; 13: 807–822.
- [5] Raine C. S.: The Norton Lecture: A review of the oligodendrocyte in the multiple sclerosis lesion. *J Neuroimmunol* 1997; 77: 135–152.
- [6] Lucchinetti C., Brück W., Parisi J., et al.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–717.
- [7] Bramow S., Frischer J. M., Lassmann H., et al.: Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 2983–2998.
- [8] Stasiołek M., Bayas A., Kruse N., et al.: Impaired maturation and altered regulatory function of plasmacytoid dendritic cells in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 1293–1305.
- [9] Stasiołek M., Linker R. A., Hayward L., et al.: Immune parameters of patients treated with laquinimod, a novel oral therapy for the treatment of multiple sclerosis: results from a double-blind placebo-controlled study. *Immun Inflamm Dis* 2015; 3: 45–55.
- [10] Lino A. C., Dörner T., Bar-Or A., et al.: Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. *Immunol Rev* 2016; 269: 130–144.
- [11] Matysiak M., Stasiołek M., Orłowski W., et al.: Stem cells ameliorate EAE via an indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) mechanism. *J Neuroimmunol* 2008; 193: 12–23.
- [12] Stasiołek M.: The role of selected immunoregulatory cell populations in autoimmune demyelination. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 25–33.
- [13] Stangel M., Penner I. K., Kallmann B. A., et al.: Towards the implementation of ‘no evidence of disease activity’ in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 3–13.

- [14] Chitnis T., Glanz B., Jaffin S., et al.: Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 2009; 15: 627–631.
- [15] Gorman M. P., Healy B. C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T.: Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Jan; 66(1): 54–59.
- [16] Boiko A., Vorobeychik G., Paty D., et al.: Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006–1010.
- [17] Banwell B., Bar-Or A., Cheung R., et al.: Abnormal T-cell reactivities in childhood inflammatory demyelinating disease and type 1 diabetes. *Ann Neurol* 2008; 63: 98–111.
- [18] Benson L. A., Healy B. C., Gorman M. P., et al.: Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 186–193.
- [19] Pfeifenbring S., Bunyan R. F., Metz I., et al.: Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2015; 77: 655–667.
- [20] Harding K. E., Liang K., Cossburn M. D., et al.: Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 141–147.
- [21] Suppiej A., Cainelli E.: Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1385–1392.
- [22] La Mantia L., Vacchi L., Di Pietrantonj C., et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005181. doi: 10.1002/14651858.CD005181.pub3.
- [23] Kuhle J., Hardmeier M., Disanto G., et al.: A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; pii: 1352458515594440.
- [24] Kieseier B. C.: The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25: 491–502.
- [25] Johnston J., So T.Y.: First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Drugs* 2012; 72: 1195–1211.
- [26] Pepinsky R. B., LePage D. J., Gill A., et al.: Improved pharmacokinetic properties of a polyethylene glycol-modified form of interferon-beta-1a with preserved in vitro bioactivity. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1059–1066.
- [27] Arnold D. L., Calabresi P. A., Kieseier B. C., et al.: Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 240.
- [28] Baker D. P., Pepinsky R. B., Brickelmaier M., et al.: PEGylated interferon beta-1a: meeting an unmet medical need in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 777–785.
- [29] Ziemssen T., Schrempf W.: Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 537–570.
- [30] La Mantia L., Di Pietrantonj C., Rovaris M., et al.: Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD009333. doi: 10.1002/14651858.CD009333.pub2.
- [31] Farrell R., Kapoor R., Leary S., et al.: Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed impact on efficacy of Interferon-beta. *Mult Scler* 2008; 14: 212–218.
- [32] Khan O., Rieckmann P., Boyko A., et al.: Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–713.
- [33] Caporro M., Disanto G., Gobbi C., et al.: Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1123–1134.
- [34] Archelos J. J., Previtali S. C., Hartung H. P.: The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci* 1999; 22: 30–38.
- [35] Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E., et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- [36] Rudick R. A., Stuart W. H., Calabresi P. A., et al.: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923.
- [37] Oturai A. B., Koch-Henriksen N., Petersen T., et al.: Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 420–423.
- [38] Putzki N., Yaldizi O., Mäurer M., et al.: Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol* 2010; 17: 31–37.
- [39] McGuigan C., Craner M., Guadagno J., et al.: Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; pii: jnnp-2015-311100. doi: 10.1136/jnnp-2015-311100.
- [40] Kornek B., Aboul-Enein F., Rostasy K., et al.: Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 469–475.
- [41] Talab R., Talabova M., Klzo L.: Natalizumab in the treatment of pediatric multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33: 579–589.
- [42] Hyams J. S., Wilson D. C., Thomas A., et al.: Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 185–191.
- [43] Ruck T., Bittner S., Wiendl H., et al.: Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 16414–16439.
- [44] Hauser S. L., Waubant E., Arnold D. L., et al.: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–688.
- [45] He D., Guo R., Zhang F., et al.: Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD009130. doi: 10.1002/14651858.CD009130.pub3.
- [46] Radick L., Mehr S. R.: The Latest Innovations in the Drug Pipeline for Multiple Sclerosis. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 448–453.
- [47] Salzer J., Lycke J., Wickström R., et al.: Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol* 2015 Nov 24 (e-pub).
- [48] Chun J., Hartung H. P.: Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 91–101.
- [49] Brinkmann V., Billich A., Baumruker T., et al.: Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 883–897.
- [50] Kappos L., Radue E. W., O'Connor P., et al.: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
- [51] Cohen J. A., Barkhof F., Comi G., et al.: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
- [52] Gajofatto A., Turatti M., Monaco S., et al.: Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7: 157–167.
- [53] Chan A., de Seze J., Comabella M.: Teriflunomide in Patients with Relapsing-Remitting Forms of Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2016; 30: 41–51.
- [54] Merrill J. E., Hanak S., Pu S. F., et al.: Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol* 2009; 256: 89–103.
- [55] Vermersch P., Czlonkowska A., Grimaldi L. M., et al.: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705–716.

- [56] Nicholas J. A., Boster A. L., Imitola J., et al.: Design of oral agents for the management of multiple sclerosis: benefit and risk assessment for dimethyl fumarate. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 897–908.
- [57] Bomprezzi R.: Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 20–30.
- [58] Havrdova E., Hutchinson M., Kurukulasuriya N.C., et al.: Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM. Evaluation of: Gold R., Kappos L., Arnold D., et al.: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107; and Fox R. J., Miller D. H., Phillips J. T., et al.: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 2145–2156.

Correspondence:

Mariusz Stasiołek, Klinika Neurologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
e-mail: mstasiolek@yahoo.de