

Preparat BG-12

w stwardnieniu rozszianym

BG-12 in multiple sclerosis

J. Theodore Phillips¹ Robert J. Fox²

¹Multiple Sclerosis Program, Baylor Institute for Immunology Research, Dallas, Teksas

²Department of Neurology and Neurological Institute, Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Przedrukowano za zgodą z: *Seminars in Neurology* 2013; 33: 56–65

STRESZCZENIE

Fumaran dimetylu (DMF, *dimethyl fumarate*) jest doustnym lekiem stosowanym od ponad 40 lat w leczeniu łuszczycy. W przeprowadzonych ostatnio badaniach wykazano immunomodulacyjne i neuroprotektoryjne działanie DMF *in vivo* oraz na zwierzęcym modelu zapalenia ośrodkowego układu nerwowego i neurodegeneracji o podłożu autoimmunologicznym. Fumaran dimetylu działa poprzez chemiczną modyfikację białka represorowego Keap1, która umożliwia stabilizację i przemieszczenie do jądra komórkowego czynnika transkrypcyjnego Nrf2, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji kaskady kilku szlaków o działaniu cytoprotekcyjnym i antyoksydacyjnym. Ponadto hamowanie przekazywania sygnałów prozapalnych, zależnych od czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB, powoduje supresję odpowiedzi prozapalnej oraz indukcję cytokin przeciwzapalnych. Preparat BG-12 jest preparatem DMF w postaci podawanej doustnie mikrotabletki dojelitowej. W dwóch badaniach III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozszianego (SM, *sclerosis multiplex*) stosowanie BG-12 wiązało się ze zmniejszeniem o 44–53% rocznej częstości rzutów i zmniejszeniem o 71–85% częstości występowania nowych zmian w sekwencjach T w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Do najczęstszych działań niepożądanych BG-12 należą zaczerwienienie skóry i objawy żołądkowo-jelitowe, a ich częstość jest największa w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu

leczenia. W badaniach II i III fazy nie zaobserwowano żadnych poważnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku; nie stwierdzono zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych ani nowotworów. Podsumowując, nowy mechanizm działania BG-12 wydaje się zapewniać korzystną równowagę między skutecznością, bezpieczeństwem i tolerancją preparatu w leczeniu chorych na SM.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (4): 172–183

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsziane, BG-12, fumaran dimetylu, kwasy fumarowe, czynnik 2 związany z NF-E2

Leki modyfikujące przebieg choroby są dostępne w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozszianego (SM, *sclerosis multiplex*) od prawie 20 lat. Zgodnie z obecnymi standardami postępowania w pierwszej linii leczenia SM stosuje się interferon beta-1 (IFN beta-1; Avonex, Biogen Idec, Weston, Massachusetts; Betaseron/Betaferon, Bayer HealthCare, Leverkusen, Niemcy; Extavia, Novartis, Bazylea, Szwajcaria; Rebif, EMD Serono, Inc., Rockland, Massachusetts) i octan glatirameru ([GA, *glatiramer acetate*]; Copaxone, Teva Pharmaceuticals, Petah Tikva, Izrael). W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że każdy z tych leków zmniejsza częstość rzutów klinicznych o około 30% w porównaniu z placebo [1–4]. Działania niepożądane obejmują reakcje skórne (głównie w przypadku podawania podskórnego) oraz objawy grypopodobne i podrażnienie wątroby (leczenie IFN beta-1). Zaletami tych sposobów leczenia są duże bezpieczeństwo długookresowe stosowania i dobra tolerancja leków, mimo że

Adres do korespondencji: J. Theodore Phillips, MD, PhD
Multiple Sclerosis Program, Baylor Institute for Immunology Research
Dallas, TX 75204
e-mail: ted.phillips@baylorhealth.edu
Copyright © 2013 by Thieme Medical Publishers, Inc.
333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 4, 172–183
Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska
Wydanie polskie: Via Medica

ich skuteczność jest umiarkowana i wszystkie są podawane we wstrzyknięciach podskórnych lub domięśniowych.

W ostatnim czasie pojawiły się trzy nowe leki modyfikujące przebieg choroby o istotnym znaczeniu w długookresowym leczeniu rzutowej postaci SM. Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec, Weston, Massachusetts) jest monoklonalnym przeciwciałem hamującym migrację leukocytów do ośrodkowego układu nerwowego (CNS, *central nervous system*). Natalizumab cechuje się dużą skutecznością w zmniejszaniu częstości rzutów, występowania nowych zmian mózgowych w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) i spowalnianiu progresji trwałej niepełnosprawności [5, 6]. Lek ten ma jednak dwie wady — jest podawany dożylnie raz/miesiąc, a ponadto jego stosowanie wiąże się z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), potencjalnie śmiertelnym zakażeniem CNS [7]. Fingolimod (Gilenya, Novartis, Bazylea, Szwajcaria), drugi nowoczesny lek, jest modulatorem receptora sfingozyny, który zmniejsza napływ leukocytów z obwodowej tkanki limfatycznej oraz może wykazywać bezpośrednie immunomodulujące działanie w CNS [8]. Fingolimod wywołuje korzystne efekty w postaci zmniejszenia częstości rzutów i progresji trwałej niepełnosprawności oraz zmian w MRI. Badanie, w którym przeprowadzono bezpośrednie porównanie (typu *head-to-head*), dowiedziono, że fingolimod jest bardziej skuteczny niż IFN beta-1 [9]. Jednak stosowanie fingolimodu wiąże się z możliwością wystąpienia kardiologicznych działań niepożądanych (najczęściej bradykardii na początku leczenia), obrzękiem płamki i zwiększonym ryzykiem niektórych zakażeń (głównie zakażeń układu oddechowego i zakażeń wirusem opryszczki pospolitej). Trzeci lek, teryflunomid (Aubagio, Genzyme, Cambridge, Massachusetts), został ostatnio zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych do stosowania w rzutowej postaci SM. Hamuje on syntezę *de novo* pirymidyny i gwałtowną proliferację aktywowanych limfocytów poprzez działanie na dehydrogenazę dihydroorotanową [10]. Teryflunomid wywołuje korzystne efekty w postaci zmniejszenia częstości rzutów i progresji trwałej niepełnosprawności oraz zmian w MRI. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wypadanie włosów i łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej częściej stwierdzano u osób leczonych teryflunomidem niż u przyjmujących placebo.

W związku z wynikami badań na zwierzętach amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała ostrzeżenie dotyczące możliwego teratogennego działania u ludzi [11].

Mimo dostępności wielu leków modyfikujących przebieg choroby do stosowania w rzutowych postaciach SM żaden z nich nie spełnia trzech warunków idealnej terapii: dużej skuteczności, dobrej tolerancji i doskonałego bezpieczeństwa. Preparat fumaranu dimetylu (DMF, *dimethyl fumarate*), określany jako BG-12, wydaje się bliski spełnienia trzech warunków idealnego leku.

Wstępne doświadczenia kliniczne dotyczące kwasu fumarowego

Kwas fumarowy (FA, *fumaric acid*) jest pośrednim związkem w cyklu kwasu cytrynowego wykorzystywanego przez komórki do produkowania energii. W 1946 roku chemicy żywności odkryli właściwości FA jako regulatora kwasowości oraz jego owocowy smak. Kwas fumarowy nadal rutynowo stosuje się jako zakwaszający (konserwujący) środek spożywczy do napojów, proszku do pieczenia i cukierków (tab. 1).

Medyczne zastosowanie FA przypisuje się niemieckiemu chemikowi, Walterowi Schweckendiekowi, który chorował na łuszczycę. W latach 50. XX wieku Schweckendiek wykorzystał własne doświadczenie zawodowe w poszukiwaniu leku na swoją chorobę skórą. Przedstawił hipotezę, że łuszczycyca jest spowodowana zaburzeniem metabolizmu węglowodanów związanym z cyklem kwasu cytrynowego i jego etapów utleniania oraz założył, że można uzyskać poprawę dzięki przyjmowaniu FA [12]. Jednak jego pierwsze próby terapii FA przyniosły rozczarowanie ze względu na istotne podrażnienie przewodu pokarmowego. Aby poprawić wchłanianie i tolerancję ze strony przewodu pokarmowego Schweckendiek [13] zsyntetyzował mieszaninę soli estrów FA (FAE, *FA ester*), która zapewniała skuteczne leczenie łuszczycy i powodowała mniejsze nasilenie działań niepożądanych w postaci podrażnienia przewodu pokarmowego. Gunther Schafer, lekarz ogólny, rozpropagował w późniejszym okresie standardowy schemat leczenia z zastosowaniem mieszaniny FAE i restrykcyjnej diety, a następnie przedstawił zachęcające wyniki otwartego badania, w którym uzyskano poprawę u ponad 70% spośród 900 chorych na łuszczycę [14]. Mimo braku dowodów potwierdzających hipotezę zaburzenia metabolicznego jako podłoża łuszczycy skuteczność

Tabela 1. Chronologia prac nad zastosowaniem BG-12/DMF w stwardnieniu rozsianym

1946: naukowcy zajmujący się chemią żywności odkryli, że kwas fumarowy jest regulatorem kwasowości i ma owocowy smak
Lata 60.–80. XX w.: niemiecki chemik Walter Schweckendiek i lekarz ogólny Gunther Schafer opracowali schemat leczenia estrami kwasu fumarowego w łuszczycy [12, 14]
1994: na wniosek szwajcarskiej firmy Fumapharm niemieckie władze regulacyjne zatwierdziły <i>Fumaderm</i> — lek będący zastrzeżonym preparatem zawierającym fumaran dimetylu i kilka soli estrów fumaranu dimetylu
Około 2000: neurolog z niemieckiego miasta Bochum, Horst Pruntek, zaobserwował, że u chorych na SM i łuszczycę następuje stabilizacja SM po rozpoczęciu leczenia preparatem <i>Fumaderm</i>
2002: złożono wniosek patentowy dotyczący stosowania kwasów fumarowego w leczeniu SM
2003: firma Fumapharm nawiązała współpracę z firmą Biogen Idec w celu prowadzenia prac rozwojowych dotyczących zastosowania kwasów fumarowych w leczeniu SM
2006: Schilling i wsp. wykazali, że DMF i MMF skutecznie zapobiegają przewlekłemu doświadczalnemu autoimmunologicznemu zapaleniu mózgu i rdzenia [24]
2006: Schimrigk i wsp. opublikowali opis serii 10 przypadków chorych na SM leczonych preparatem <i>Fumaderm</i> [51]
2007: w badaniach klinicznych II fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo wykazano znaczne zmniejszenie zmian widocznych w MRI po leczeniu BG-12 [70]; rozpoczęto dwa badania kliniczne III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM [52, 53]
2011: Linker i wsp. wykazali, że estry kwasu fumarowego aktywują szlak antyoksydacyjny Nrf2 i wykazują działanie neuroprotektoryjne w doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia [25]
2011–2012: w obu badaniach III fazy uzyskano korzystne wyniki w odniesieniu do parametrów klinicznych i MRI [52, 53]

DMF (*dimethyl fumarate*) — fumaran dimetylu; SM (*sclerosis multiplex*) — stwardnienie rozsiane; MMF (*monomethyl fumarate*) — fumaranu monoetylu; MRI (*magnetic resonance imaging*) — obrazowanie rezonansu magnetycznego

i bezpieczeństwo stosowania FAE w łuszczycy wykazano później w dwóch badaniach z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby [15, 16]. Badania te przeprowadzono, stosując opatentowany preparat FAE (120 mg DMF, 87 mg soli wapniowej fumaranu monoetylu [MMF *monomethyl fumarate*], 5 mg soli magnezowej MMF i 3 mg soli cynkowej MMF w postaci powlekanych tabletek dojelitowych). W 1994 roku, na wniosek szwajcarskiej firmy Fumapharm (kupionej przez Biogen Idec, Weston, Massachusetts), niemieckie władze regulacyjne zatwierdziły ten preparat FAE (o nazwie *Fumaderm*) do stosowania w łuszczycy. *Fumaderm* jest obecnie jedną z najczęściej przepisywanych w Niemczech ogólnoustrojowych terapii w łuszczycy, a jego stosowanie powoduje zwykle widoczną poprawę w ciągu 6 tygodni. Lek ten jest ogólnie dobrze tolerowany. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W małym badaniu uzyskano zadowalający poziom bezpieczeństwa w przypadku długookresowego stosowania leku u chorych na łuszczycę leczonych przez 10–14 lat [17].

Mechanizm działania DMF

Farmakokinetyka

W badaniach porównawczych wykazano, że DMF ($C_6H_8O_4$; masa cząsteczkowa 141,1) jest składnikiem FAE mającym kluczowe znaczenie

w uzyskaniu korzystnych efektów w leczeniu w łuszczycy [18]. Fumaran dimetylu jest szybko hydrolizowany do MMF (znanego również jako fumaran metylowodoru [MHF, *methylhydrogen fumarate*]) przez esterazy w zasadowym środowisku jelita cienkiego [19]. U zdrowych ochotników oraz chorych na łuszczycę czas do wykrycia MMF we krwi był nieco opóźniony po spożyciu posiłku, ale nie miało to wpływu na maksymalne stężenie tego związku we krwi po 5–6 godzinach [20]. Stężenia FA w osoczu pozostają niezmienione po przyjęciu FAE. Fumaran monoetylu jest wykrywalny we krwi po różnym czasie wynoszącym 60 minut lub więcej, natomiast DMF jest w znacznym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę i nie jest w ogóle wykrywalny w krążeniu ogólnoustrojowym po przyjęciu doustnym [20, 21]. Fumaranu monoetylu jest dalej metabolizowany (50% w postaci związanej z białkami; okres półtrwania w surowicy wynosi 36 h [22]) w cyklu kwasu cytrynowego do powstania wody i dwutlenku węgla. Fumaran dimetylu ma silne właściwości lipofilne i może być wchłaniany w jelitach, gdzie jest przynajmniej częściowo metabolizowany do MMF. Fumaran dimetylu może się wiązać bezpośrednio z glutationem zawartym w płynach międzykomórkowych i być uwalniany stopniowo w postaci sprzężonej z glutationem (prawdopodobnie bioaktywnej), która wskutek dalszych przemian metabolicznych zostaje przetworzona do DMF — kwasu merkaptourynowego

i jest wykrywalna w moczu [23]. Ponadto DMF może być również uwalniany w postaci niezmienionej do krążenia wrotnego i wchłaniany przez komórki krwi żyłnej lub hydrolizowany do MMF w osoczu. Te scenariusze sugerują, że DMF może wykazywać aktywność biologiczną *in vivo* (oprócz MMF), mimo że po podaniu doustnym nie jest wykrywany we krwi w wolnej postaci. Niewielkie ilości niezmienionego MMF zostają wydalone z moczem i stolcem. Estrы kwasu fumarowego nie mają działania nefrotoksycznego. W metabolizowaniu FAE nie uczestniczą szlaki metaboliczne zależne od cytochromu p450 i nie opisywano interakcji lekowych.

Działanie DMF *in vivo* oraz doświadczalne modele demielinizacji i degeneracji komórek nerwowych

Skuteczność FAE w prewencji doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*) u myszy wywołanego przez glikoproteinę mieliny oligodendrocytów (MOG, *myelin-oligodendrocyte glycoprotein*) odkryto po raz pierwszy w 2006 roku [24]. Doświadczalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia wywołane przez MOG jest zwierzęcym modelem zapalnej demielinizacji, która również przejawia cechy przypominające kilka neurodegeneracyjnych aspektów SM. Prewencyjne podawanie DMF lub MMF w ostrym MOG-EAE spowodowało zmniejszenie nacieków zapalnych w CNS i zwiększenie stężenia interleukiny-10 (IL-10; cytokina o działaniu przeciwzapalnym) w surowicy. Linker i wsp. potwierdzili później działanie prewencyjne DMF podawanego w czasie ostrej fazy MOG-EAE i rozszerzyli swoje badania, aby wykazać efekt terapeutyczny w przewlekłym MOG-EAE [25]. Jednak w przeciwieństwie do wyników uzyskanych w ostrej fazie EAE podawanie DMF w fazie przewlekłej MOG-EAE nie spowodowało istotnego zmniejszenia nacieków zapalnych. Co ciekawe, korzyści kliniczne w tym modelu choroby wydawały się wynikać głównie z zahamowania demielinizacji i wpływu na zachowanie mieliny i aksonów. Sugerowano, że ta interesująca, lecz nieoczekiwana obserwacja odzwierciedla ochronę neuronów i komórek glejowych (astrocytów) przed śmiercią w wyniku stresu oksydacyjnego poprzez działanie neuroprotektoryjne zależne od wywołanej przez DMF aktywacji szlaku czynnika związanego z jądrowym czynnikiem (pochodzenia erytroidalnego) typu 2 (Nrf2). Również w innych badaniach wykazano ochronne działanie DMF

wobec neuronów i astrocytów zależne od czynnika Nrf2 [26–28].

Dowody występowania stresu oksydacyjnego są łatwo dostrzegalne w obrębie CNS w EAE i SM [29–31]. Stężenie glutationu, najważniejszego wymiatacza reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), w płynach międzykomórkowych jest obniżone w ogniskach zapalnych w CNS [32], a ilość różnych białek o działaniu antyoksydacyjnym, w tym czynnika Nrf2, jest zwiększona w zmianach spowodowanych SM [33]. Znaczenie szlaku czynnika Nrf2 w regulacji zapalenia CNS podkreślają obserwacje dotyczące istotnego pogorszenia EAE u myszy z wyłączonym genem *Nrf2* (–/–) [25, 34]. U myszy z wyłączonym genem *Nrf2* (–/–) niemożliwe jest również indukowanie neuroprotektoryjnego działania DMF.

Działanie DMF i MMF badano również w innych modelach demielinizacji i neurodegeneracji. W kupryzonowym modelu toksycznej, niezapalnej demielinizacji DMF i MMF wykazywały minimalny wpływ lub nie miały istotnego wpływu na procesy demielinizacji i remielinizacji [35]. W przeciwieństwie do modelu EAE w tym modelu nie stwierdzono widocznego działania ochronnego DMF ani MMF na elementy komórkowe CNS. Jednak w doświadczalnym modelu neurodegeneracji mającej podobne cechy jak płasawica Huntington u transgeniczných szczepów myszy R6/2 i YAC128 po leczeniu DMF zachowały się neurony w obrębie prądkowia i kory ruchowej i nastąpiła poprawa krótko- i długookresowych wyników motorycznych [36]. Wyraźne działanie neuroprotektoryjne związane z DMF obserwowano również w szczurzym modelu ekscytotoksycznej neurodegeneracji wywołanej wstrzyknięciem malonianu do prądkowia [37]. W tym modelu leczenie DMF spowodowało zmniejszenie objętości zmian w prądkowiu i poprawę w zakresie nieprawidłowego zachowania rotacyjnego wywołanego apomorfiną w porównaniu z osobnikami kontrolnymi, którym podano *vehiculum*.

Działanie DMF na układ odpornościowy

Po odrzuceniu wstępnej hipotezy defektu cyklu kwasu cytrynowego we wczesnych wyjaśnieniach efektu terapeutycznego FAE skupiano się na teorii pewnych zaburzeń autoimmunologicznych związanych z prozapalnymi limfocytami T (Th1), do których należą łuszczyca [38] i SM [39]. Wykazano, że oprócz antyproliferacyjnego wpływu na keratynocyty [40] FAE działają bezpośrednio na liczne komponenty układu odpornościowego.

Fumaran monoetylu pobudza u ludzi produkcję cytokin przeciwzapalnych IL-4, IL-5, IL-10 i IL-1RA przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej, nie powodując stymulacji cytokin prozapalnych IL-2, IFN gamma lub IL-12 [41–43]. W innych badaniach stwierdzono, że DMF i MMF mogą hamować produkcję IFN gamma i IL-12 [44], a także zmniejszać ekspresję cząstek adhezji śródbłonkowej indukowanych przez cytokiny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intercellular cell adhesion molecule 1*), cząsteczki adhezji komórek śródbłonka 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) i E-selektyny [45]. W warunkach *in vitro* obserwowano hamowanie różnicowania prezentujących antygen komórek dendrytycznych (mDC, *monocyte-derived dendritic cell*) przez DMF i MMF, co powoduje zmniejszenie produkcji IL-6, IL-10, IL-12 i TNF alfa przez komórki mDC oraz zmniejszenie produkcji prozapalnych IFN gamma i IL-17 przez limfocyty T [46–49].

Fumaran dimetylu, w przeciwieństwie do MMF, może indukować apoptozę komórek mDC w hodowli komórkowej i aktywowanych limfocytów T [50]. U chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM leczonych preparatem Fumaderm stwierdzono przemijające zwiększenie o 4% apoptozy limfocytów T CD4+ w czasie pierwszych 12 tygodni terapii, co może się wiązać z tym działaniem [51]. Apoptoza może zatem częściowo tłumaczyć niewielkie zmniejszenie liczby krążących limfocytów obserwowane u chorych na łuszczycę [16] i SM [52, 53] leczonych odpowiednio preparatem Fumaderm lub BG-12.

Subkomórkowe mechanizmy działania

Dwadzieścia lat temu w systematycznych badaniach różnych cząsteczek mogących indukować enzymy detoksykacyjne II fazy (np. oksydoreduktaza NAD(P)H chinonowa 1; [NQO1]) wykazano, że między innymi DMF cechuje się dużą skutecznością [54]. Częstą cechą budowy tych cząstek indukujących jest obecność tak zwanego akceptora Michaela, który wskazuje na elektrofilowy charakter cząsteczki. Dowiedziono, że mający takie właściwości DMF i kilka innych cząstek zawierających akceptor Michaela aktywują element odpowiedzi elektrofilowej (EpRE, *electrophile-responsive element*,) w regionie 5'-flankującym genu kodującego podjednostkę Ya mysiej S-transferazy glutationowej [55]. Inną, być może częściej używaną, nazwą elementu EpRE jest „element odpowiedzi antyoksydacyjnej” (ARE, *antioxidant-responsive element*) [56, 57].

W dalszych badaniach wykazano, że wpływ DMF i MMF na element ARE/EpRE ma w rzeczywistości charakter pośredni. W normalnych warunkach element ARE/EpRE jest nieaktywny, jednak gdy komórki są poddane działaniu stresu, czynnik Nrf2 aktywuje element ARE/EpRE [58]. W normalnych warunkach czynnik Nrf2 nie jest dostępny dla interakcji regulatorowych *downstream*, ponieważ jest obiektem docelowym szybkiej bezpośredniej proteasomalnej degradacji zależnej od ligazy ubikwitynowej E3 (Cul3) poprzez jej zwykłą interakcję w postaci wiązania z represorem cytosolowym Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*). S-alkilaty Cys151 bogatego w cysteinę represora Keap1 i DMF lub MMF blokują interakcje Keap1 i Nrf2, co zapobiega ubikwitynacji Nrf2 i prowadzi do stabilizacji, fosforylacji i jądrowej translokacji Nrf2, a w następstwie — do aktywacji przez Nrf2 elementu ARE/EpRE [59]. Dlatego można uznać Keap1 za najważniejszy wewnątrzkomórkowy wskaźnik stanu oksydoredukcyjnego; jest on bowiem wrażliwy na nieorganiczne i organiczne wodoronadtlenki, peroksyzotyny i inne elektrofilowe cząsteczki powstające w warunkach stresu oksydacyjnego i uszkodzenia tkanek [60]. Aktywacja elementu ARE/EpRE powoduje zwiększenie syntezy wielu białek związanych z procesami antyoksydacyjnymi, takich jak NQO1, oksygenaza hemowa 1 (HO-1, *heme oxygenase 1*), podjednostka katalityczna ligazy glutaminianowo-cysteinowej (GCLC, *glutamate-cysteine ligase catalytic subunit*), podjednostka modyfikująca ligazy glutaminianowo-cysteinowej (GCLM, *glutamate-cysteine ligase modifier subunit*), peroksyredoksyna 1 (Prx1, *peroxiredoxin 1*), S-transferaza glutationowa Mu-1 (GSTM1, *glutathione S-transferase Mu 1*), tioredoksyna (Trx, *thioredoxin*), reduktaza tioredoksyny (TrxR, *thioredoxin reductase*) i różne białka wstrząsu termicznego [60]. Aktywacja elementu ARE/EpRE nasila również inne procesy zwiększające przeżycie komórek, takie jak II faza detoksykacja, naprawa przez wycięcie nukleotydów i hamowanie autofagii. Przekazywanie sygnałów Nrf2 zostaje ostatecznie zakończone przez kombinację procesów eksportu Nrf2 z jądra komórkowego w następstwie fosforylacji Nrf2 zależnej od Fyn, a także usunięcie sygnałów aktywujących Nrf2 w wyniku działania indukowanych enzymów antyoksydacyjnych [60].

Fumaran dimetylu i MMF zwiększają również syntezę glutationu poprzez szlak sygnałowy Nrf2, mimo początkowej redukcji wewnątrzkomórko-

wych zasobów glutationu w wyniku ich bezpośredniej reakcji z glutationem [26–28, 61–64]. Co ważne, początkowa redukcja ilości glutationu w mDC powoduje preferencyjną indukcję mDCs typu II pobudzających różnicowanie limfocytów Th2, a także blokuje fosforylację STAT1, zmniejszając tym samym produkcję prozapalnej interleukiny IL-12 przez mDC [49].

Główny prozapalny jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-kappaB, wrażliwy na stan oksydoredukcyjny, jest hamowany przez DMF i MMF poprzez zależną od Nrf2 indukcję antyoksydantów II fazy, prowadzącą do ograniczenia wewnątrzkomórkowej akumulacji ROS w aktywowanych immunologicznie komórkach oraz hamowania mediatorów wcześniejszych etapów szlaku sygnałowego: NF-kappaB, Akt, NIK i IKK [60, 65]. W wyniku tego pośredniego działania hamującego DMF i MMF wobec NF-kappaB następuje supresja ekspresji genów prozapalnych. Ponadto DMF hamuje aktywność czynnika NF-kappaB poprzez supresję ERK1/2 i aktywności kinaz MSK1 oraz będące tego konsekwencją zmniejszenie fosforylacji p65 (RelA), translokacji jądrowej i transaktywacji docelowych genów [48, 66]. Wyniki ostatnich badań sugerują, że DMF może hamować proces zapalny przez jeden lub więcej szlaków zależnych od Nrf2 [67].

Fumaran monoetylu, w przeciwieństwie do DMF, wiąże się w sposób kompetycyjny z receptorem GPR109A charakteryzującym się dużym powinowactwem do kwasu nikotynowego (NA, *nicotinic acid*), co w dalszej kolejności prowadzi do produkcji prostanoidów [68]. Ta interakcja prawdopodobnie przyczynia się do często spotykanego zaczerwienienia skóry wywołanego przez MMF (i NA). Wykazano, że inhibitory cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) i COX-2 zmniejszają odpowiednio wczesną i późną fazę zaczerwienienia skóry, co stało się impulsem do przeprowadzenia zakończonego powodzeniem badania dotyczącego zastosowania kwasu acetylosalicylowego w celu zapobiegania zaczerwienieniu skóry po przyjęciu DMF [69].

Podsumowanie mechanizmów działania DMF

Fumaran dimetylu jest małą, elektrofilową cząsteczką szybko przekształcaną w jelitach do MMF, najważniejszego bioaktywnego metabolitu. Fumaran monoetylu alkiluje śródkomórkowy wskaźnik Keap1, co powoduje stabilizację i jądrową dyslokację czynnika Nrf2, który z kolei aktywuje element regulatorowy genu *ARE/EpRE*, czego następstwem jest indukcja różnych białek antyoksydacyjnych

i cytoprotekcyjnych. W wyniku redukcji stężenia ROS w płynach śródkomórkowych przez kilka z tych indukowanych protein II fazy następuje zmniejszenie prozapalnej aktywności czynnika NF-kappaB. Bezpośredni wpływ DMF na limfocyty i komórki dendrytyczne powoduje indukcję szlaków związanych z czynnikiem Nrf2 i ograniczenie produkcji cytokin prozapalnych oraz przyczynia się do przesunięcia aktywności układu odpornościowego z Th1 (i Th17) na Th2. Inne szlaki metaboliczne niezależne od Nrf2 mogą również uczestniczyć w przeciwzapalnym działaniu DMF. Bezpośrednie działanie DMF na neurony i komórki glejowe (głównie astrocyty) powoduje indukcję Nrf2-zależnych szlaków, które zwiększają działanie neuroprotekcyjne i przeżycie komórek. Dlatego przypuszcza się, że związany z DMF efekt korzystny *netto* jest rezultatem jednoczesnego działania przeciwzapalnego i neuroprotekcyjnego.

Wczesne badania dotyczące BG-12 w SM

Jak wskazują doniesienia, pomysł zastosowania FAE w leczeniu SM narodził się pod koniec lat 90. XX wieku w *St. Josef Hospital z Ruhr University* w Bochum w Niemczech, gdy neurolog Horst Przuntek zauważył, że stan jego pacjentów chorych na SM ustabilizował się po rozpoczęciu przez nich leczenia preparatem Fumaderm współlistniejącej łuszczycy [R. Gold, przekaz osobisty, 2012]. Jego kolega Sebastian Schimrigk przeprowadził następnie otwarte badanie I fazy dotyczące preparatu Fumaderm u 19 chorych na SM, w którym wykazano zmniejszenie o 95% liczby zmian gadolinozależnych (Gd+) w ciągu 48 tygodni [51].

Ze względu na żołądkowo-jelitowe działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Fumaderm dokonano jego dalszej rafinacji do BG-12, który jest preparatem DMF w postaci dojelitowej powlekanej mikrotabletki. W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych wydano patent na stosowanie FAE w leczeniu SM, a w październiku 2003 roku rozpoczęła się formalna współpraca między firmami Fumapharm i Biogen Idec.

Następnie przeprowadzono badanie kliniczne fazy IIb z udziałem 257 chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM i 48-tygodniowym okresem obserwacji (nr identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT00168701). Uczestników przydzielono losowo do przyjmowania trzech różnych dawek BG-12 (120 mg raz/d., 120 mg 3 razy/d. [360 mg/d.] lub 240 mg 3 razy/d. [720 mg/d.]) lub placebo przez 24 tygodnie, po czym następował 24-tygodniowy okres kontynuacji badania w celu oceny bezpie-

czeństwa w warunkach utajnienia dawki (zamiana placebo na BG-12 w dawce 240 mg 3 razy/d.) [70]. Głównym ocenianym punktem końcowym był wpływ BG-12 na nowe zmiany GD+; stosowanie największej dawki BG-12 wiązało się ze zmniejszeniem o 69% ($p < 0,0001$) liczby zmian w porównaniu ze stosowaniem placebo. W grupie przyjmującej średnią dawkę preparatu (120 mg 3 razy/d.) nie stwierdzono istotnego zmniejszenia liczby zmian, co jednak mogło wynikać z większej o 56% wyjściowej aktywności choroby w obrazie MRI w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Kiedy główny punkt końcowy przedstawiono w postaci zmniejszenia aktywności choroby ocenianej w MRI w poszczególnych grupach w porównaniu z wyjściowymi wartościami w tych grupach, stwierdzono zależność typu dawka-odpowiedź: odpowiednio zmniejszenie liczby zmian o 29%, 41%, 69% i 73% w grupach przyjmujących placebo i BG-12 w dawkach 120 mg/dobę, 360 mg/dobę, i 720 mg/dobę. Preparat BG-12 był stosunkowo dobrze tolerowany przez chorych; 91% chorych ukończyło pierwszy 24-tygodniowy etap badania prowadzony metodą podwójnie ślepej próby, a 97% uczestniczyło w badaniu do końca 24-tygodniowego przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa, w którym utajniono dawkę. Podobnie jak w przypadku preparatu Fumaderm, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem BG-12 były zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Badania III fazy BG-12 w SM

W związku z zachęcającymi wynikami badania II fazy przeprowadzono dwa badania II fazy: *Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis* (DEFINE; nr identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT00420212) [53] i *Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis* (CONFIRM; nr identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT00451451) [52]. Badania DEFINE i CONFIRM były randomizowane z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo oraz 2-letnim okresem obserwacji, przeprowadzone w celu oceny częstości klinicznych rzutów choroby, progresji choroby i (w podgrupie chorych) aktywność choroby na podstawie MRI. Oceniano dwie dawki BG-12 — 240 mg 3 razy/dobę (720 mg/d.) i 240 mg 2 razy/dobę (480 mg/d., zamiast południowej dawki podawano placebo) — i porównano otrzymane wyniki z uzyskanymi w grupie przyjmującej placebo 3 razy/dobę. W badaniu CONFIRM utwo-

rzono również grupę przyjmującą GA w sposób niezaślepiony (jednak stosowano randomizację, a oceniający nie znali przydzielonego leczenia), zgodnie z wymogami Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), w celu umożliwienia oceny ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem badanego leku w porównaniu ze standardową terapią. W związku z możliwością częściowego odtajnienia leczenia spowodowanego zaczerwienieniem skóry i żołądkowo-jelitowymi działaniami niepożądanymi podjęto następujące kroki w celu zapewnienia wiarygodności badania: neurologzy oceniający pacjentów nie znali ani przydzielonej terapii (leki doustne lub GA) ani pacjenta; poinstruowano chorych, aby nie przyjmowali leku przydzielonego w badaniu w czasie 4 godzin od każdej wizyty kontrolnej, aby ograniczyć możliwość odtajnienia danych wobec badaczy. Niezależna komisja potwierdziła wszystkie przypadki rzutów w warunkach zaślepienia. Analizę wyników badań obrazowych przeprowadzały osoby nieznające żadnych danych dotyczących badania. Rekrutacja do badań DEFINE i CONFIRM rozpoczęła się w 2007 roku, a obserwację ostatniego pacjenta zakończono w 2011 roku. Do badania DEFINE włączono 1234 chorych; do badania CONFIRM włączono 1417 chorych (łącznie z dodatkową grupą przyjmującą GA). W obu badaniach uczestniczyli chorzy z Ameryki Północnej i Środkowej, Europy i Azji. Warto zauważyć, że badania te były jednymi z pierwszych, do których włączono chorych na SM w Indiach. Badanie ukończyło 77% uczestników badania DEFINE (68% chorych pierwotnie otrzymujących badany lek) i 80% uczestników badania CONFIRM (71% chorych pierwotnie przyjmujących badany lek).

Skuteczność

W badaniach DEFINE i CONFIRM oba schemata dawkowania BG-12 wiązały się ze zmniejszeniem rocznej częstości rzutów ([ARR, *annualized relapse rate*]; główny punkt końcowy w badaniu CONFIRM) o 44–53% ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań; tab. 2) [52, 53]. W różnych analizach czułości w obu badaniach uzyskano podobne rezultaty. Również ryzyko rzutu (główny punkt końcowy w badaniu DEFINE) zmniejszyło się o 34–50% w przypadku obu dawek ($p < 0,001$; tab. 2). Stosowanie BG-12 spowodowało obniżenie ryzyka progresji niepełnosprawności o 34–38% w badaniu DEFINE ($p < 0,05$) i o 21–24% w badaniu CONFIRM; różnice nie były istotne statystycznie. W badaniu CONFIRM tylko u 13–17%

Tabela 2. Główne wyniki uzyskane w badaniach III fazy dotyczących BG-12

Zmniejszenie w zakresie:	DEFINE [53]		CONFIRM [52]		GA (%)
	bid (%)	tid (%)	bid (%)	tid (%)	
Roczna częstość rzutów	53 ^a	48 ^a	44 ^a	51 ^a	29 ^b
Ryzyko rzutu	49 ^a	50 ^a	34 ^b	45 ^a	29 ^b
Ryzyko progresji niepełnosprawności	38 ^b	34 ^c	21 ^d	24 ^d	7 ^d
Nowe zmiany lub powiększenie zmian w sekwencjach T2	85 ^a	74 ^a	71 ^a	73 ^a	54 ^a
Nowe hipointensywne zmiany w sekwencjach T1	72 ^a	63 ^a	57 ^a	65 ^a	41 ^b
Nowe zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu gadolinu	90 ^a	73 ^a	74 ^a	65 ^a	61 ^a

Uwaga: główne wyniki kliniczne i rezonansu magnetycznego w badaniach klinicznych III fazy *Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE)* i *Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM)*; ^ap < 0,001; ^bp ≤ 0,01; ^cp < 0,05;

^dnieistotne statystycznie; GA (*glatiramer acetate*) — octan glatirameru; bid (*twice daily dosing*) — dwa razy na dobę; tid (*three times daily dosing*) — trzy razy na dobę

chorych z każdej grupy zaobserwowano progresję niepełnosprawności; odsetek tych chorych był mniejszy niż badaniu DEFINE, w którym progresja niepełnosprawności nastąpiła u 16–27% chorych. Ta różnica mogła się przyczynić do zaistnienia różnicy między badaniami w zakresie wyników dotyczących progresji niepełnosprawności. W obu badaniach wykazano również silny wpływ BG-12 na aktywność zapalną choroby ocenianą w badaniu MRI — liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencjach T2 w MRI była mniejsza o 71–85%; liczba zmian Gd+ była mniejsza o 65–90%, a liczba nowych „czarnych dziur” w sekwencjach T1 była mniejsza o 57–72% (dla wszystkich porównań p < 0,001; tab. 2).

Efekty stosowania GA w porównaniu z placebo były podobne do obserwowanych we wcześniejszych badaniach klinicznych [4, 71]; nastąpiło zmniejszenie ARR o 29% i obniżenie ryzyka rzutu o 29%. Odsetek chorych, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności, był podobny jak w grupie przyjmującej placebo (zmniejszenie o 7%; p = 0,70). Stosowanie GA spowodowało zmniejszenie liczby nowych zmian lub nowego powiększenia zmian w sekwencjach T2 o 54% (p < 0,001), liczby zmian Gd+ o 61% (p < 0,001) i „czarnych dziur” w sekwencjach T1 o 41% (p = 0,002). Efekt leczenia BG-12 w porównaniu ze stosowaniem placebo, oceniany na podstawie danych klinicznych i obrazu MRI, był znacznie większy niż w przypadku podawania GA. W bezpośrednim porównaniu *post hoc* wykazano, że BG-12 powoduje większy efekt terapeutyczny niż GA w odniesieniu do ARR (tylko dawkowanie 3 razy/d.; p = 0,02); nowych zmian lub powiększenia zmian w sekwencjach T2 (2 razy/d.; p = 0,007; 3 razy/d.; p = 0,002); nowych zmian w sekwencjach T1 (tylko dawkowanie 3 razy/d.; p = 0,003).

Co ważne, oprócz dodatkowej grupy przyjmującej GA w badaniu CONFIRM, projekty badań DEFINE i CONFIRM były identyczne. Takie same były: kryteria włączenia i wyłączenia, zasady przydziału do grup terapeutycznych, postępowanie kliniczne, monitorowanie bezpieczeństwa i kryteria oceny punktów końcowych. Dzięki temu, że badania zaplanowano w identyczny sposób, możliwe było wykonanie łącznej analizy danych z obu badań i porównanie każdej z dawek BG-12 z placebo. W tej łącznej analizie wykazano zmniejszenie odsetka pacjentów z ciągłą progresją niepełnosprawności o 32% (BG-12 2 razy/d.; p = 0,003) i 30% (BG-12 3 razy/d.; p = 0,006) [72]. Ponadto w łącznej analizie wykazano zmniejszenie o 49% ARR w przypadku obu dawek BG-12 (p < 0,0001), a także obniżenie ryzyka rzutów o 43% (2 razy/d.; p < 0,0001) i 47% (3 razy/d.; p < 0,0001). Wyniki łącznej analizy wskazują, że obie dawki spowodowały podobne, znaczne zmniejszenie zmian MRI; odnotowano zmniejszenie o 73–78% liczby nowych lub powiększonych zmian T2 (p < 0,0001 dla obu dawek), zmniejszenie o 64–65% liczby nowych zmian T1 (p < 0,0001) i zmniejszenie o 70–83% prawdopodobieństwa wystąpienia większej liczby zmian Gd+ w porównaniu z placebo (p < 0,0001) [73].

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja

Ogólnie BG-12 był dobrze tolerowany przez chorych w obu badaniach III fazy; najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z jego stosowaniem były zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zaczerwienienie skóry zgłoszono u 28–38% pacjentów leczonych BG-12 w obu badaniach, natomiast częstość tego rodzaju zdarzeń u osób przyjmujących placebo wynosiła 5–6%. Zaczerwienienie skóry występowało 30–45 minut po podaniu leku,

zwykle obejmowało klatkę piersiową, szyję oraz twarz i samoistnie ustępowało po 15–30 minutach. W małym badaniu z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że podanie kwasu acetylosalicylowego niemal całkowicie przeciwdziała zaczerwienieniu skóry związanemu z BG-12 [69]. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe zgłaszano u 36–41% pacjentów leczonych BG-12 w obu badaniach i u 26% osób przyjmujących placebo. Do zdarzeń żołądkowo-jelitowych należały nudności, wymioty, ból brzucha i biegunka. Zaczerwienienie skóry było przyczyną zaprzestania leczenia w przypadku 1–4% pacjentów przyjmujących BG-12, a występowanie nudności, wymiotów lub biegunki spowodowało zaprzestanie leczenia przez 0–2% osób przyjmujących BG-12. Częstość zarówno zaczerwienienia skóry, jak i zdarzeń żołądkowo-jelitowych była największa w pierwszym miesiącu terapii, a w późniejszym okresie znacznie się zmniejszyła. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach przyjmującej BG-12 i placebo. W obu badaniach częstość chorób nowotworowych była niewielka i nie różniła się między grupą przyjmującą placebo i grupą przyjmującą badany lek.

Zakażenia obserwowano u 56–68% pacjentów leczonych BG-12 i 50–65% pacjentów przyjmujących placebo w obu badaniach. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła 1–2% we wszystkich grupach. Nie zgłaszano żadnych zakażeń oportunistycznych u chorych leczonych BG-12. W pierwszym roku leczenia nastąpiło zmniejszenie średniej liczby białych krwinek (11–12%) i średniej liczby limfocytów (28–32%) w obu grupach leczonych BG-12. W późniejszym okresie wartości te utrzymywały się na stałym poziomie (*plateau*) i pozostawały w granicach normy. Liczbę krwinek białych wynoszącą mniej niż $3,0 \times 10^9/l$ stwierdzono u 7–10% pacjentów leczonych BG-12 (i u 1% przyjmujących placebo), natomiast liczbę limfocytów wynoszącą poniżej $0,5 \times 10^9/l$ stwierdzono u 4–5% pacjentów leczonych BG-12 (i u < 1% przyjmujących placebo); u żadnego spośród tych chorych nie zaprzestano leczenia BG-12 z powodu wyników badań laboratoryjnych. Zwiększoną liczbę nowych przypadków łagodnego podwyższenia aktywności aminotransferaz wątrobowych obserwowano w ciągu kilku pierwszych miesięcy terapii w badaniu DEFINE (6% w grupie leczonej BG-12 i 3% w grupie przyjmującej placebo), a w badaniu CONFIRM takich zmian nie stwierdzono.

Aktualne badania kliniczne

W chwili zakończenia badań DEFINE i CONFIRM chorym, którzy uczestniczyli w nich do końca 2-letniego okresu obserwacji, zaproponowano włączenie do dalszego badania prowadzonego metodą otwartej próby. Pacjenci otrzymujący pierwotnie BG-12 kontynuowali terapię według dotychczas stosowanego schematu (2 razy/d. lub 3 razy/d.), a pacjentów, którzy przyjmowali placebo lub GA, przydzielono losowo do stosowania BG-12 2 razy/dobę lub 3 razy/dobę. W badaniu będą oceniane parametry kliniczne, MRI i bezpieczeństwo leczenia. Chociaż wniosek rejestracyjny dotyczy tylko dawkowania 2 razy/dobę, to uwzględnienie w długookresowej obserwacji dawkowania 3 razy/dobę pozwoli określić, czy stosowanie trzech dawek na dobę może się wiązać z długookresowymi korzyściami w porównaniu z dawkowaniem 2 razy/dobę bez widocznych efektów w 2-letnim okresie leczenia.

Ponadto przeprowadzono otwarte badanie z 6-miesięcznym okresem obserwacji dotyczące leczenia skojarzonego, obejmujące chorych przyjmujących IFN beta-1 lub GA, którego celem była ocena bezpieczeństwa dołączenia BG-12 do leków stosowanych standardowo jako terapii pierwszej linii modyfikującej przebieg choroby. Badanie to już zakończono, jednak nie są jeszcze dostępne wyniki analiz.

Dyskusja

Preparat BG-12 cechuje się dużą skutecznością w rzutowej postaci SM mierzoną na podstawie częstości rzutów, progresji niepełnosprawności i nowych zmian w MRI. Mimo że istotne spowolnienie ciągłej progresji niepełnosprawności wykazano tylko w badaniu DEFINE, zaplanowana wcześniej, łączna analiza danych z badań DEFINE i CONFIRM dowiodła, że oba schematy dawkowania BG-12 powodowały istotne spowolnienie progresji niepełnosprawności w porównaniu z placebo. Ponadto BG-12 było stosunkowo dobrze tolerowane przez chorych. Działania niepożądane, z których najczęstszymi były zaczerwienienie skóry oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rzadko były powodem zaprzestania terapii. Częstość tych działań niepożądanych była największa w pierwszym miesiącu leczenia, a później się zmniejszała, co podkreśla znaczenie edukacji pacjentów i konieczność obserwacji chorych we wczesnym okresie po rozpoczęciu stosowania BG-12. Profil bezpieczeństwa BG-12 jest korzystny. Stosowa-

Tabela 3. Główne wyniki przeprowadzonych ostatnio badań III fazy doustnych leków stosowanych w SM

Zmniejszenie w zakresie:	BG-12 (2 razy/d.)			Fingolimod (0,5 mg)			Teryflunomid (14 mg)		
	DEFINE [53] (%)	CONFIRM [52] (%)	Średnia (%)	FREEDOMS [8] (%)	FREEDOMS II [78] (%)	Średnia (%)	TEMSO [10] (%)	TOWER [79] (%)	Średnia (%)
Roczna częstość rzutów	53	44	48,5	54	48	51,0	31	36	33,5
Ryzyko rzutu	49	34	41,5	52	48	50,0	28	n/d	28,0
Spowolnienie progresji niepełnosprawności	38	21	29,5	30	17	23,5	26	32	29,0
Nowe zmiany/powiększenie zmian w sekwencjach T2	85	71	78,0	74	74	74,0	n/d	n/d	n/d
Zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu gadolinu	90	74	82,0	82	70	76,0	80	n/d	80,0

SM (sclerosis multiplex) — stwardnienie rozsiane; DEFINE — *Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*; CONFIRM — *Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*; FREEDOMS — *Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*; TEMSO — *Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis*; TOWER — *An Efficacy Study of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis*

nie go wiązało się z nieznacznym zwiększeniem zapadalności na zakażenia (zakażenia górnych dróg oddechowych), przy czym nie wzrosła częstość zakażeń oportunistycznych. Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u osób przyjmujących BG-12 zaobserwowano w badaniu DEFINE, ale nie w badaniu CONFIRM. W żadnym z badań nie stwierdzono zwiększonej częstości chorób nowotworowych.

Wykazano, że BG-12 cechuje się większą skutecznością niż GA. Mimo że badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej ani nie zostało zaprojektowane w celu wykazania większej skuteczności lub porównywalnej skuteczności (badanie typu *superiority* lub *noninferiority*) BG-12 w stosunku do GA, to w przypadku większości punktów końcowych obie dawki BG-12 powodowały większy efekt leczniczy. Poza tym dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA były ogólnie zgodne z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych badaniach u chorych z rzutową postacią SM [4, 71], co potwierdza wiarygodność wyników uzyskanych w badaniu CONFIRM.

Interesujące jest porównanie skuteczności BG-12 i dwóch innych zarejestrowanych ostatnio doustnych leków do stosowania w leczeniu SM — fingolimodu i teryflunomidu. Wszystkie trzy terapie były ogólnie dobrze tolerowane, co stanowi wyraźną zaletę w porównaniu z dostępnymi obecnie lekami podawanymi we wstrzyknięciach. Każdy z tych leków doustnych oceniono w wielu badaniach III fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo obejmujących chorych z rzutową postacią SM. Choć każde badanie prowadzono nieco ina-

czej, a uczestnicy pochodzili z różnych regionów świata, to wcześniejsze metaanalizy wskazują, że można z powodzeniem porównywać wyniki badań z grupą kontrolną przyjmującą placebo u chorych z rzutową postacią SM w celu oceny względnej skuteczności [74]. Rzeczywiście, podobne wyniki uzyskane w oddzielnych badaniach III fazy, dotyczących leków podawanych we wstrzyknięciach (IFN beta-1 i GA), pozwalały przewidywać podobną skuteczność tych leków w bezpośrednim porównaniu typu *head-to-head* [75–77]. W tabeli 3 przedstawiono wyniki badań III fazy z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo, w których podawano BG-12, fingolimod i teryflunomid w dawkach obecnie zarejestrowanych lub zgłoszonych do zatwierdzenia przez instytucje kontrolne (BG-12 — 240 mg 2 razy/d., fingolimod — 0,5 mg raz/d., teryflunomid — 14 mg raz/d.) [8, 10]. Ocena wielu parametrów klinicznych i wyników badań obrazowych wskazuje, że skuteczność tych trzech sposobów leczenia jest porównywalna.

Wnioski

Mimo postępu w terapii rzutowej postaci SM nadal potrzebne jest leczenie modyfikujące przebieg choroby, cechujące się skutecznością, bezpieczeństwem i dobrą tolerancją. Wydaje się, że BG-12 jest bliski spełnienia tych trzech warunków idealnego leku, a przy tym jego skuteczność jest podobna jak w przypadku innych doustnych leków stosowanych w SM. Ponad 20 lat doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem FA w łuszczycy wskazuje, że BG-12 charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa długookresowego. Szczególną cechą BG-12 ma być mechanizm

działania obejmujący zarówno składową immunomodulacyjną, jak i neuroprotekcijną. Reasumując, BG-12 jest obiecującą cząsteczką o wyjątkowym działaniu, której zastosowanie może być dodatkową opcję w leczeniu rzutowej postaci SM.

Oświadczenie

Doktor J.T. Phillips otrzymuje honoraria jako konsultant od firm Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Sanofi i Teva oraz granty naukowe od firmy Roche. Doktor R.J. Fox otrzymuje honoraria jako konsultant od firm Avanir, Biogen Idec, EMD Serono, Novartis i Questcor oraz granty naukowe od firmy Novartis.

PIŚMIENNICTWO

- Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. i wsp.; The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277–1285.
- PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i wsp.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899–910.
- Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. i wsp.; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 911–923.
- Clifford D.B., De Luca A., Simpson D.M. i wsp. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 438–446.
- Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i wsp.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387–401.
- Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i wsp.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 402–415.
- O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C. i wsp.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1293–1303.
- Genzyme Corp. Aubagio (Teriflunomide). Highlights of prescribing information. Dostępne na: <http://products.sanofi.us/aubagio/aubagio.pdf>. Dostęp 14.08.2012.
- Schweckendiek W. Heilung von *Psoriasis vulgaris*. [Treatment of *psoriasis vulgaris*]. *Med. Monatsschr.* 1959; 13: 103–104.
- Schweckendiek W. Behandlung von psoriasis mit lipoidlöslichen fumar-säureverbindungen. *Medizin Heute* 1966; 15: 219–220.
- Schafer G. Fumarsäure lindert die schuppenflechte. *Selecta* 1984; 15: 1260–1261.
- Nugteren-Huying W.M., van der Schroeff J.G., Hermans J., Suurmond D. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22 (2 Pt 1): 311–312.
- Altmeyer P.J., Matthes U., Pawlak F. i wsp. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30: 977–981.
- Hoefnagel J.J., Thio H.B., Willemze R., Bouwes Bavinck J.N. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 363–369.
- Nieboer C., de Hoop D., Langendijk P.N., van Loenen A.C., Gubbels J. Fumaric acid therapy in psoriasis: a double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester. *Dermatologica* 1990; 181: 33–37.
- Werdenberg D., Joshi R., Wolfram S., Merkle H.P., Langguth P. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm. Drug Dispos.* 2003; 24: 259–273.
- Litjens N.H., Burggraaf J., van Strijen E. i wsp. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58: 429–432.
- Rostami-Yazdi M., Clement B., Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302: 531–538.
- Mrowietz U., Christophers E., Altmeyer P.; The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141: 424–429.
- Rostami-Yazdi M., Clement B., Schmidt T.J., Schinor D., Mrowietz U. Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 231–234.
- Schilling S., Goetz S., Linker R., Luehder F., Gold R. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 145: 101–107.
- Linker R.A., Lee D.H., Ryan S. i wsp. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134 (Pt 3): 678–692.
- Duffy S., So A., Murphy T.H. Activation of endogenous antioxidant defenses in neuronal cells prevents free radical-mediated damage. *J. Neurochem.* 1998; 71: 69–77.
- Scannevin R.H., Chollate S., Jung M.Y. i wsp. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012; 341: 274–284.
- Lin S.X., Lisi L., Dello Russo C. i wsp. The anti-inflammatory effects of dimethyl fumarate in astrocytes involve glutathione and haemoxygenase-1. *ASN Neuro* 2011; 3.
- Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J. Neurol.* 2004; 251: 261–268.
- Haider L., Fischer M.T., Frischer J.M. i wsp. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 2011; 134 (Pt 7): 1914–1924.
- van Horssen J., Schreiber G., Drexhage J. i wsp. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 45: 1729–1737.
- Srinivasan R., Ratiney H., Hammond-Rosenbluth K.E., Pelletier D., Nelson S.J. MR spectroscopic imaging of glutathione in the white and gray matter at 7 T with an application to multiple sclerosis. *Magn. Reson. Imaging* 2010; 28: 163–170.
- van Horssen J., Drexhage J.A., Flor T. i wsp. Nrf2 and DJ1 are consistently upregulated in inflammatory multiple sclerosis lesions. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49: 1283–1289.
- Johnson D.A., Amirahmadi S., Ward C., Fabry Z., Johnson J.A. The absence of the pro-antioxidant transcription factor Nrf2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Toxicol. Sci.* 2010; 114: 237–246.
- Moharregg-Khiabani D., Blank A., Skripuletz T. i wsp. Effects of fumaric acids on cuprizone induced central nervous system demyelination in the mouse. *PLoS One* 2010; 5: e11769.
- Ellrichmann G., Petrasch-Parwez E., Lee D.H. i wsp. Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. *PLoS One* 2011; 6: e16172.
- Arnold H.M., Huang C., Huang R. i wsp. Neuroprotective effects of bg-12 on malonate-induced striatal lesion volume in Sprague-Dawley rat brain. *Neurology* 2012; 78: 01P02121.
- Ghoreschi K., Mrowietz U., Röcken M. A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2003; 81: 471–480.
- Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis — the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 942–955.
- Thio H.B., Zomerdijk T.P., Oudshoorn C. i wsp. Fumaric acid derivatives evoke a transient increase in intracellular free calcium concentration and inhibit the proliferation of human keratinocytes. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131: 856–861.
- de Jong R., Bezemer A.C., Zomerdijk T.P. i wsp. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethyl-fumarate. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 2067–2074.

42. Asadullah K., Schmid H., Friedrich M. i wsp. Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation — explanation for adverse and therapeutic effects in psoriasis? *Arch. Dermatol. Res.* 1997; 289: 623–630.
43. Zoghi S., Amirghofran Z., Nikseresh A. i wsp. Cytokine secretion pattern in treatment of lymphocytes of multiple sclerosis patients with fumaric acid esters. *Immunol. Invest.* 2011; 40: 581–596.
44. Litjens N.H., Rademaker M., Ravensbergen B. i wsp. Effects of monomethylfumarate on dendritic cell differentiation. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 211–217.
45. Vandermeeren M., Janssens S., Borgers M., Geysen J. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 234: 19–23.
46. Zhu K.J., Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116: 203–208.
47. Litjens N.H., Rademaker M., Ravensbergen B. i wsp. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34: 565–575.
48. Peng H., Guerau-de-Arellano M., Mehta V.B. i wsp. Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κ B (NF- κ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress activated kinase 1 (MSK1) signaling. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 28 017–28 026.
49. Ghoreschi K., Brück J., Kellerer C. i wsp. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 2291–2303.
50. Treumer F., Zhu K., Gläser R., Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 1383–1388.
51. Schimrigk S., Brune N., Hellwig K. i wsp. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 604–610.
52. Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. i wsp.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1087–1097.
53. Gold R., Kappos L., Arnold D.L. i wsp.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1098–1107.
54. Talalay P., De Long M.J., Prochaska H.J. Identification of a common chemical signal regulating the induction of enzymes that protect against chemical carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 8261–8265.
55. Friling R.S., Bensimon A., Tichauer Y., Daniel V. Xenobiotic-inducible expression of murine glutathione S-transferase Ya subunit gene is controlled by an electrophile-responsive element. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 6258–6262.
56. Rushmore T.H., Pickett C.B. Transcriptional regulation of the rat glutathione S-transferase Ya subunit gene. Characterization of a xenobiotic-responsive element controlling inducible expression by phenolic antioxidants. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 14 648–14 653.
57. Itoh K., Mimura J., Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 13: 1665–1678.
58. Li W., Kong A.N. Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol. Carcinog.* 2009; 48: 91–104.
59. Takaya K., Suzuki T., Motohashi H. i wsp. Validation of the multiple sensor mechanism of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 53: 817–827.
60. Brigelius-Flohé R., Flohé L. Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15: 2335–2381.
61. Schmidt T.J., Ak M., Mrowietz U. Reactivity of dimethyl fumarate and methylhydrogen fumarate towards glutathione and N-acetyl-L-cysteine — preparation of S-substituted thiosuccinic acid esters. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; 15: 333–342.
62. Lehmann J.C.U., Listopad J.J., Rentsch C.U. i wsp. Dimethylfumarate induces immunosuppression via glutathione depletion and subsequent induction of heme oxygenase 1. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127: 835–845.
63. Schmidt M.M., Dringen R. Fumaric acid diesters deprive cultured primary astrocytes rapidly of glutathione. *Neurochem. Int.* 2010; 57: 460–467.
64. Thiessen A., Schmidt M.M., Dringen R. Fumaric acid dialkyl esters deprive cultured rat oligodendroglial cells of glutathione and upregulate the expression of heme oxygenase 1. *Neurosci. Lett.* 2010; 475: 56–60.
65. Gerdes S., Shakery K., Mrowietz U. Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor kappa B but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 838–842.
66. Gesser B., Johansen C., Rasmussen M.K. i wsp. Dimethylfumarate specifically inhibits thymitogen and stress-activated kinases 1 and 2 (MSK1/2): possible role for its anti-psoriatic effect. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127: 2129–2137.
67. Bista P., Zeng W.K., Ryan S., Lukashev M., Yamamoto M. Dimethyl fumarate suppresses inflammation in vitro via both nrf2-dependent and nrf2-independent pathways. *Neurology* 2012; 78 (meeting abstracts 1): P02.108.
68. Hanson J., Gille A., Zwykiel S. i wsp. Nicotinic acid- and monomethyl fumarate-induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoid formation in mice. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 2910–2919.
69. Sheikh S.I., Nestorov I., Russell H. i wsp. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of bg-12 administered with and without aspirin: key findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy volunteers [abstract]. *Neurology* 2012; 78 (meeting abstracts 1): P04.136.
70. Kappos L., Gold R., Miller D.H. i wsp.; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463–1472.
71. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S.; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging — measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 290–297.
72. Gold R., Miller D.H., Phillips J.T. i wsp. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Referat wygłoszony na: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 10–13 października 2012; Lyon, Francja.
73. Miller D., Gold R., Fox R.J. i wsp. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. Referat wygłoszony na: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 10–13 października 2012; Lyon, Francja.
74. Sormani M.P., Bonzano L., Roccatagliata L. i wsp. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 268–275.
75. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. i wsp.; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 903–914.
76. Cadavid D., Wolansky L.J., Skurnick J. i wsp. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976–1983.
77. O'Connor P., Arnason B., Comi G. i wsp. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: primary outcomes of the Betaferon®/Betaseron® efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology* 2008; 70: LBS.004.
78. Calabresi P., Radue E.W., Goodin D. i wsp. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II study). *Neurology* 2012; 79: e90–e91.
79. Kappos L., Comi G., Confavreux C. i wsp. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: Results from TOWER, a phase III, placebo-controlled study (abstract). Abstrakt zaprezentowany na: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 10–13 października 2012; Lyon, Francja.

Komentarz do artykułu „Preparat BG-12 w stwardnieniu rozsianym”

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest postępującym schorzeniem, w leczeniu którego zarówno chorzy, jak i neurologzy oczekują coraz skuteczniejszych leków, o niekłopotliwej w ocenie pacjentów drodze podania i powodujących mniejsze niż dotychczas objawy niepożądane. Ocenia się, że im dogodniejsza droga podania leku i im mniej działań niepożądanych, tym lepsze przestrzeganie schematu leczenia (*compliance*) i wyraźniejsze efekty terapeutyczne. Z tych powodów pacjenci z optymizmem przyjmują informacje o nowych lekach w terapii SM.

W swej pracy Phillips i Fox omawiają wchodzącą do leczenia SM cząsteczkę BG-12, czyli fumaran dimetylu, o ciekawej historii — od zastosowania w leczeniu łuszczycy do możliwości wykorzystania w SM.

Fumaran dimetylu jest małą cząsteczką szybko przekształcaną w jelicie w bioaktywny metabolit. Jego korzystne oddziaływanie to wynik łącznego działania przeciwzapalnego i neuroprotektynowego. Lek wpływa bezpośrednio na limfocyty oraz komórki dendrytyczne, hamuje produkcję cytokin prozapalnych i przyczynia się do zmiany właściwości immunologicznych limfocytów Th1 (i Th17) na Th2, a poprzez bezpośredni wpływ na neurony i komórki glejowe (głównie astrocyty) wspiera neuroprotekcję i przeżywalność komórek. Co jest warte zwrócenia szczególnej uwagi, BG-12 — zwalczając stres oksydacyjny poprzez szlak Nrf2 — może realnie chronić komórki ośrodkowego układu nerwowego przed uszkodzeniem przez wolne rodniki.

Wpływ BG-12 na pacjentów z rzutowo-remisywną postacią SM badano w dwóch badaniach klinicznych — DEFINE, w których oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo i tolerancję, oraz CONFIRM z zastosowaniem komparatora, glatirameru (GA, *glatiramer acetate*), w których oceniano skuteczność. Badano dawki BG-12 wynoszące 240 mg podawane doustnie 2 lub 3 razy dziennie, porównując efekty z uzyskanymi w grupach otrzymujących placebo.

Pacjenci z SM zwykle obawiają się działań niepożądanych związanych ze stosowanymi dotychczas lekami. Co dla nich ważne, nowa cząsteczka

— BG-12 w obu badaniach, DEFINE i CONFIRM (III faza), była ogólnie bardzo dobrze tolerowana. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi w pierwszym miesiącu leczenia, a potem zdecydowanie się zmniejszającymi, były zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zaczerwienienie skóry występowało u 28–30% pacjentów leczonych BG-12 w obu badaniach, w porównaniu z 5–6% badanych w grupie przyjmującej placebo. Oceniane przez pacjentów jako niekłopotliwe zaczerwienienie skóry pojawiało się średnio 30–45 minut po podaniu leku i najczęściej uwidaczniało się na klatce piersiowej, szyi oraz twarzy i zazwyczaj spontanicznie ustępowało po 15–30 minutach. Stwierdzono, że kwas acetylosalicylowy powodował niemal całkowite ustąpienie tego objawu. W obu badaniach klinicznych zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci nudności, wymiotów, bólów brzucha i biegunki stwierdzano u 36–41% pacjentów leczonych BG-12, natomiast w grupie otrzymującej placebo pojawiały się one u 26% pacjentów. Wystąpienie rumienia u leczonych BG-12 nie było tak dramatycznie odbierane jak objawy grypopodobne w przebiegu stosowania interferonów i spowodowało przerwanie leczenia jedynie u 1–4% pacjentów, a nudności i biegunka — u 0–2% pacjentów. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych BG-12 pozostawała na poziomie placebo. Tolerancja i bezpieczeństwo leczenia BG-12 są zatem relatywnie duże. Również występowanie zakażeń u leczonych BG-12 (56–68% pacjentów) było podobnie częste jak w grupie przyjmującej placebo (50–65% osób). U pacjentów leczonych BG-12 zmniejszenie liczby krwinek białych (o 11–12%) i limfocytów (o 28–32%) po pierwszym roku obu badań klinicznych stabilizowało się i pozostało na tym samym poziomie, a nieznacznie podwyższone poziomy aktywności aminotransferaz odnotowano jedynie w pierwszych miesiącach i to tylko w badaniu DECLINE. Nie stwierdzono zwiększenia częstości zachorowania na raka w obu badaniach.

W większości dyskusji, zwłaszcza w trakcie ostatniego 29th Congress of the European Com-

mittee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) w Kopenhadze, zwracano uwagę nie tylko na bardzo dobrą tolerancję i bezpieczeństwo, ale przede wszystkim na to, że BG-12 wykazuje znaczną skuteczność w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM. Wskazują na to zwłaszcza: 1) wskaźnik nawrotów i wskaźnik rocznej częstości występowania rzutów (ARR, *annualized relapse rate*), 2) wskaźnik postępu niepełnosprawności i 3) pojawianie się nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego. W porównaniu z grupą przyjmującą placebo obie dawki BG-12 zmniejszyły istotnie wskaźnik nawrotów (o 49% i 50%) oraz ARR (o 53% i 48%). W badaniu DEFINE zaobserwowano znaczne spowolnienie postępu niepełnosprawności, a łączna analiza wyników DEFINE i CONFIRM dowiodła, że BG-12 znacznie spowolnił narastanie niepełnosprawności (o 29–32%) w stosunku do grupy, w której podawano placebo. Choć w CONFIRM nie zakładano wykazania lepszych wyników stosowania BG-12 w porównaniu z GA, to jednak duża skuteczność obu dawek BG-12 przemawiała na jego korzyść w końcowych punktach w ocenach skuteczności. Również ocena parametrów rezonansowych — zmniejszenie nowych ognisk w T2 (73–78%), ognisk w T1 (64–68%) i wzmac-

nających się po podaniu kontrastu (70–83%) w stosunku do grupy otrzymującej placebo potwierdziła bardzo znaczące oddziaływanie BG-12.

Podsumowując, w badaniach klinicznych wykazano w sposób przekonujący, że cząsteczka BG-12 jest skuteczna w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM. Dane przedstawione w pracy Phillipsa i Focha niosą nowe nadzieje pacjentom z SM, dla których z jednej strony stosowanie interferonów kojarzyło się z uciążliwością częstych iniekcji i objawami niepożądanymi, a z drugiej — z większymi oczekiwaniami co do skuteczności terapii. Podawany doustnie BG-12 (fumaran dimetylu) to lek o nowatorskim mechanizmie działania. Charakteryzuje się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem, a jego skuteczność jest większa niż po zastosowaniu interferonów, porównywalna z fingolimodem i nieco mniejsza od natalizumabu, co z pewnością spełnia oczekiwania pacjentów. Ponadto środowisko neurologiczne oczekiwałoby w przyszłości dostępu do BG-12 jako leku pierwszego, a nie drugiego rzutu w leczeniu SM. *Food and Drug Administration* (FDA) dopuściła BG-12 do leczenia na terenie Stanów Zjednoczonych (nosi on nazwę Tecfidera). Obecnie oczekiwana jest decyzja *European Medicines Agency* (EMA) dopuszczająca stosowanie leku w Europie.

dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski
prof. nadzw. Uniwersytetu Szczecińskiego
Kierownik Zakładu Psychologii Klinicznej
i Psychoprofilaktyki
Instytutu Psychologii
Uniwersytetu Szczecińskiego