
Agresyvos eigos recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės gydymas natalizumabu

L. Aleknaite
R. Kizlaitienė
G. Kaubrys
V. Budrys

*Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika;
Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras*

Santrauka. Išsėtinė sklerozė – tai lėtinė uždegiminė autoimuninė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, kuri dažnai yra progresuojanti ir sukelia negrįžtamą centrinės nervų sistemos pažeidimą bei lėtinę neurologinę negalią. 85–90 % pacientų liga prasideda recidyvuojančia remituojančia išsėtinės sklerozės eiga. Didelei daliai šių pacientų po 10–15 metų ligos eiga pasikeičia į antrinę progresuojančią. Šiame straipsnyje apžvelgiami išsėtinės sklerozės gydymo monokloniniu antikūnu natalizumabu ypatumai. Šio vaisto efektyvumas gydant recidyvuojančią remituojančią ir antrinę progresuojančią išsėtinę sklerozę įrodytas A lygio įrodymais. Natalizumabas labai sumažina išsėtinės sklerozės paūmėjimų skaičių per metus ir negalios progresavimo greitį, taip pat mažina naujų centrinės nervų sistemos demielinizacinių ir kontrastinę medžiagą kaupiančių židinių atsiradimą. Natalizumabas yra gerai toleruojamas, sunkūs šalutiniai poveikiai pasitaiko retai. Nustatyta, kad pacientai, vartojantys natalizumabą, turi didesnę riziką susirgti oportunistine centrinės nervų sistemos infekcine liga – progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija. Straipsnyje pateikiamos rekomendacijos ir algoritmai, skirti progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos rizikos laipsnio nustatymui ir tolesniam pacientų stebėjimui, siekiant sumažinti šios komplikacijos dažnį ir pasekmes. Taip pat apžvelgiamas išsėtinės sklerozės pacientų gydymo natalizumabu patyrimas Lietuvoje, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti remituojanti eiga, išsėtinės sklerozės gydymas, ligos eigą modifikuojantys vaistai, natalizumabas, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija.

Neurologijos seminarai 2012; 16(54): 289–300

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė autoimuninė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri dažnai yra progresuojanti ir sukelianti negrįžtamą CNS pažeidimą bei lėtinę neurologinę negalią [1].

Sergant IS, centrinę nervų sistemą pažeidžia įvairaus intensyvumo uždegiminis ir neurodegeneracinis procesas. Net ankstyvose ligos stadijose yra židiniškai pažeidžiamas ne tik mielininis aksonų dangalas, bet ir aksonai bei pilkoji smegenų medžiaga [2]. IS metu vykstančio uždegimo patogenezėje svarbų vaidmenį turi ir B, ir T limfocitai. Vykstant leukocitų adhezijos molekulių ir kraujagyslių endotelio sąveikai, autoreaktyvūs leukocitai migruoja per hemoencefalinį barjerą. Patekę į CNS, leukocitai gali reaguoti ir sukelti antikūnų prieš CNS gamybą ir antrinę kitų leukocitų migracijos į CNS bangą. Dėl to vystosi CNS uždegimas, sukeliantis demielinizaciją ir aksonų pažeidimą.

Adresas:

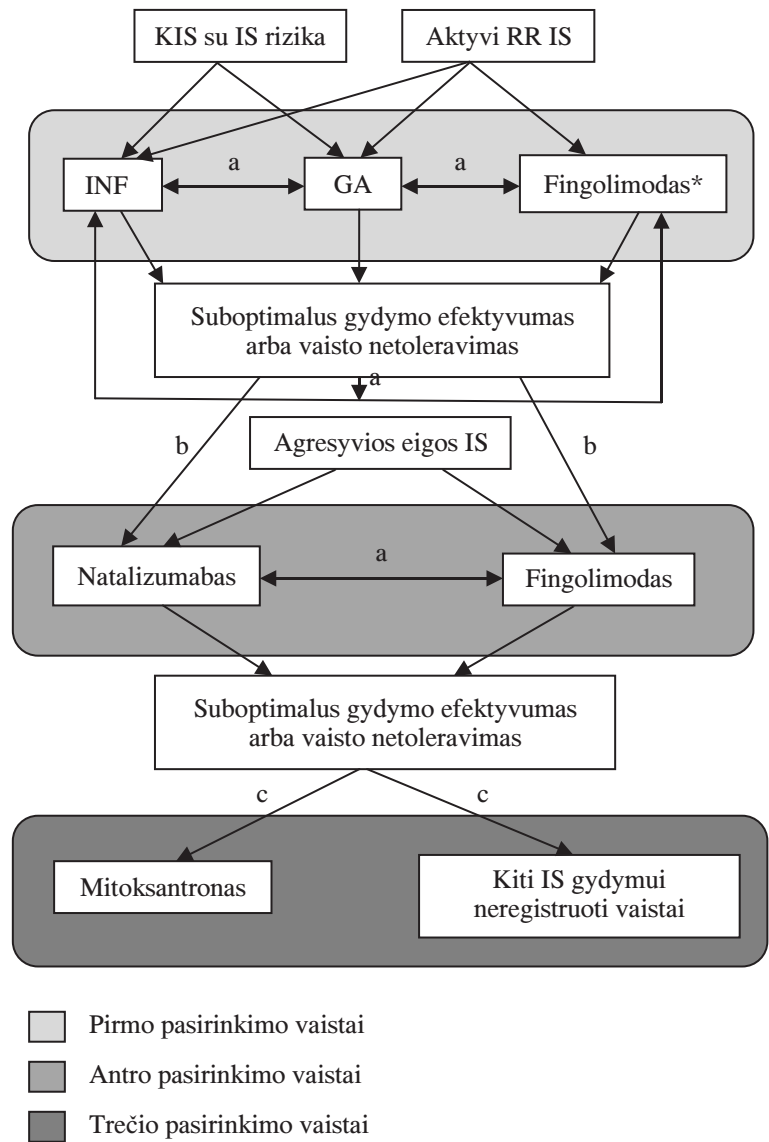
Lina Aleknaite
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas aleknaite.lina@gmail.com

Sergant IS, būtent aksonų pažeidimas yra svarbi negrįžtamoms negalios priežastis.

Pagal ligos vystymosi pobūdį skiriami šie IS eigos variantai: recidyvuojanti remituojanti (RR), progresuojanti recidyvuojanti (PR), pirminė progresuojanti (PP), antrinė progresuojanti (AP) IS. 85–90 % pacientų liga prasideda RR IS eiga, didelei daliai šių pacientų po 10–15 metų ligos eiga pasikeičia į AP. Likę 10–15 % pacientų serga PP IS eiga. PR IS eiga pasitaiko labai retai. Pagal šiuo metu turimus A lygio įrodymus žinoma, kad vaistai nuo IS yra efektyvūs RR ir AP IS eigai. Efektyvaus gydymo PP IS iki šiol nerasta. Nuo 1993 m., kai JAV maisto ir vaistų kontrolės tarnyba (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino pirmojo beta interferono vartojimą RR IS gydyti, prasidėjo ligos eigą modifikuojančių vaistų era IS gydymo istorijoje. Šie vaistai mažina paūmėjimų dažnį ir pažeidimo židinių skaičių bei lėtina negalios progresavimą. Šiuo metu yra nemažas ir vis didėja RR IS eigą modifikuojančių vaistų pasirinkimas. Europos Sąjungoje pirmos eilės pasirinkimo vaistai RR IS gydyti yra beta interferonai ir glatiramero acetatas.

IS aktyvumas ir gydymo efektyvumas yra vertinami taikant klinikinius ir radiologinius kriterijus. Klinikiniai kriterijai yra paūmėjimų dažnis per metus ir negalios vertinimas pagal *Išplėstinę negalios įvertinimo skalę* (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Radiologiniams

kriterijams priskiriamas naujų CNS pažeidimo židinių skaičius arba buvusių židinių didėjimas ir židinių aktyvumas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime. Rio ir kt. atliko tyrimą, kuris parodė, kad, derinant klinikiškus ir radiologinius kriterijus, galima prognozuoti, kuriems pacientams pradėtas gydymas bus mažiau efektyvus. Tirti klinikiškai kriterijai buvo paūmėjimų dažnis ir negalios vertinimas, o radiologinis kriterijus – naujų demielinizacinių židinių atsiradimas MRT. Tyrimas parodė, kad, esant bent 2 iš 3 šių kriterijų pirmaisiais RR IS gydymo metais, galima patikimai atrinkti pacientus, turinčius didesnę ligos aktyvumo riziką per kitus dvejus metus (šansų santykis – 5,9–13,2) [3]. Todėl, pradėjus gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais, pirmaisiais metais rekomenduojama išsamiai vertinti atsaką į gydymą pagal klinikiškus ir radiologinius kriterijus. Praėjus 6–12 mėn. nuo gydymo pradžios, rekomenduojama atlikti magnetinio rezonanso tyrimą aktyviems IS židiniams įvertinti. Pacientams, kuriems gydymo laikotarpiu randama daugiau nei du aktyvūs CNS pažeidimo židiniai ir stebimas klinikiškas ligos aktyvumas (paūmėjimai arba negalios progresavimas), reikėtų apsvarstyti gydymo keitimo galimybę. Jei MRT nustatomi nauji aktyvūs CNS židiniai, bet nėra klinikiškos ligos aktyvumo požymių, rekomenduojama pacientą atidžiai stebėti – atsiradus klinikiškai ligos aktyvumui, taip pat reikėtų apsvarstyti gydymo keitimo tikslumą. Jei pacientui MRT nenustatoma naujų židinių, tęsiamas įprastinis stebėjimas ir gydymas [4]. Labai svarbu parinkti optimalų laiką gydymo taktikai keisti – neuždelsti, kad negilėtų neurologinė negalia, taip pat per greitai nepradėti intensyvuoti gydymo, nes tada didėja rizika išsemti lėtinės ligos gydymo pasirinkimo galimybes. Nusprendus keisti vaistus, pirmiausia reikėtų įvertinti pirmo pasirinkimo grupės vaistų keitimo tarpusavyje galimybes. Nors dėl metodologinių klinikiškos tyrimų ypatumų įrodymai tokiam pasirinkimui yra B arba C lygio, tačiau pacientams, kuriems nestebimas labai didelis RR IS aktyvumas arba negalios, susijusios su paūmėjimais, progresavimas, vieno imunomoduliuojančio pirmo pasirinkimo vaisto keitimas kitu yra priimtinas ir gerai toleruojamas [4]. Intensyvinant RR IS gydymą, skiriami vaistai, kurie yra efektyvesni, tačiau kartu ir toksiškesni. Skiriant tokią gydymą, siekiama, kad nauda atsvertų galimą riziką, todėl toksiškesni vaistai paliekami agresyvesnei RR IS eigai gydyti [5]. Keičiant gydymą į antro pasirinkimo vaistą, pirmiausia rekomenduojama rinktis monoterapiją natalizumabu arba fingolimodu. Mitoksantronas turėtų būti palik-



Esant nepakankamam RR IS gydymo pirmo pasirinkimo vaistais efektyvumui arba vaistų netoleravimui: a) apsvarstyti keisti pirmo pasirinkimo grupės vaistus tarpusavyje; b) apsvarstyti antro pasirinkimo vaistų skyrimą; c) apsvarstyti trečio pasirinkimo vaistų skyrimą.

*Fingolimodas JAV patvirtintas kaip pirmo pasirinkimo vaistas.

1 pav. Didelės rizikos kliniškai izoliuoto sindromo (KIS) ir aktyvios RR IS gydymo algoritmas

KIS – kliniškai izoliuotas sindromas; GA – glatiramero acetatas; INF – beta interferonas; IS – išsėtinė sklerozė.

Adaptuota iš Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230–7.

tas rezerviniu vaistu dėl savo toksiškumo, kuris taip pat riboja gydymo trukmę. Išsekus RR IS gydyti registruotų vaistų pasirinkimui, bet nepasiekus reikiamo gydymo efekto, galima apsvarstyti kitų autoimuninės ligoms gydyti skiriamų vaistų vartojimą, pvz., rituksimabo, alemtuzumabo, daklizumabo, ciklofosfamido, tačiau šis sprendimas priklauso nuo neurologo patirties ir pasirinkimo. RR IS gydyti registruotų vaistų deriniai nėra rekomenduojami dėl duomenų apie jų efektyvumą trūkumo ir galimo šių derinių toksiškumo. 1 pav. pateikiamas dabartinis didelės ri-

zikos kliniškai izoliuoto sindromo (KIS) ir aktyvios RR IS gydymo algoritmas [4].

Šiame straipsnyje pateikiama išsami monokloninio antikūno natalizumabo apžvalga ir RR IS gydymo šiuo vaistu ypatumai. Natalizumabas (Tysabri®) yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis 4-integrino antikūnas, gaminamas rekombinantine DNR technologija. Klinikiniais tyrimais (A lygio įrodymai) yra patvirtintas natalizumabo efektyvumas RR IS gydyti, mažinant ligos aktyvumą ir negalios progresavimą. 2004 metais šis vaistas buvo registruotas JAV, tačiau, išaiškėjus pirmiems progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejams, 2005 metais vaisto pardavimą rinkoje gamintojai savanoriškai sustabdė. Po tęstinių natalizumabo saugumo ir efektyvumo studijų vaistas grąžintas į rinką ir 2006 metais registruotas RR IS gydyti ir Europos Sąjungoje (ES), ir JAV. Iki 2011 metų gegužės mėnesio pasaulyje natalizumabu buvo gydoma apie 83 300 IS pacientų – tai sudaro 148 000 natalizumabo vartojimo pacientų metų [6].

NATALIZUMABO FARMAKODINAMIKA IR FARMAKOKINETIKA

IS patogenezėje leukocitų migracija per hematoencefalinį barjerą yra svarbus pirmasis uždegiminių židinių formavimosi etapas, vykstantis dėl sąveikos tarp įvairių organizmo molekulių [7]. Leukocitai prasiskverbia į audinius vykstant daugiapakopei kaskadai, kurios viena iš pakopų yra integrinų ir endotelio sąveika. Integrinai – tai adhezijos molekulės, sudarytos iš nekovalentiškai susijungusių ir grandinių [8]. Integrinams esant mažos traukos būsenoje, leukocitai juda toliau, o traukai padidėjus, sustoja [9–10]. Sąveika tarp 4 1 integrino, ekspresuojamo limfocitų paviršiuje, su kraujagyslių – ląstelių adhezijos molekule – 1 (angl. *vascular-cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), kuri yra ekspresuojama nugaros ir galvos smegenų kraujagyslių endotelio paviršiuje, skatina limfocitų adheziją ir migraciją per hematoencefalinį barjerą į uždegiminius židinius [11–15]. Šie tarpmolekuliniai ryšiai būtini limfocitams patekti į centrinę nervų sistemą. Natalizumabas, neatsižvelgiant į grandinę, prisijungia prie integrino 4 grandinės ir veikia blokuodamas integrino prisijungimą prie jo endotelinio receptoriaus – VCAM-1. Smulkiųjų centrinių nervų sistemos kraujagyslių endotelis įprastai ekspresuoja nedidelį VCAM-1 molekulių kiekį, tačiau eksperimentiniame autoimuninio encefalomielite (EAE) modelyje uždegimą skatinantys citokinai sukelia padidėjusią VCAM-1 ekspresiją, todėl skatinama perivaskulinė leukocitų infiltracija. Panašiai šios molekulės yra indukuojamos ir išsėtinės sklerozės metu [16]. EAE modelyje 4 integrino antikūnai sumažina ląstelinę infiltraciją, slopina ligos išsivystymą ir progresavimą arba net sukelia esančių simptomų regresą, blokuodami uždegiminių ląstelių patekimą į CNS pro hematoencefalinį barjerą. Manoma, kad natalizumabas veikia ne tik hematoencefalinio barjero lygyje, bet ir CNS uždegimo pažeistame audinyje.

Jis slopina sąveiką tarp 4 integriną ekspresuojančių leukocitų ir jų ligandų fibronektino ir osteopontino ekstraceliulinėje matricijoje ir parenchimos ląstelėse, dėl to blogėja leukocitų išgyvenamumas, diferenciacija ir aktyvacija [17–20]. Natalizumabas galimai blokuoja ir kitus patogenetinius kelius, kurie nėra susiję su T-ląstelių migracija [21].

Pradėjus vartoti natalizumą, jo pastovi koncentracija serume pasiekama maždaug po 36 savaičių (9 infuzijų). Natalizumabo vidutinis pastovusis klirensas (\pm standartinis nuokrypis (SN)) yra 13,1 ml/val. (\pm 5,0), vidutinis pusperiodis (\pm SN) – 16 dienų (\pm 4) [22]. Iš visų tirtų veiksmų tik kūno svoris ir antikūnų prieš natalizumą buvimas lėmė natalizumabo šalinimą. Kūno svoris veikė klirensą mažiau nei proporcingu būdu, t. y. kūno masės pokytis nebuvo proporcingas klirenso pokyčiams, bet kliniškai tai nebuvo reikšminga. Esant nuolatiniam natalizumabo anti-kūnams, natalizumabo klirensas padidėjo 3–4 kartus [22].

AGRESYVIOS RR IS GYDYMO NATALIZUMABU EFEKTYVUMAS IR YPATYBĖS

Natalizumabas vartoti Europos Sąjungoje registruotas 2006 metais. Europos vaistų agentūros patvirtinimu, atnaujintu 2011 metų birželio mėn., natalizumabas skiriamas kaip monoterapija, siekiant apsaugoti nuo paūmėjimų ir stabdyti ligos progresavimą šiais atvejais:

- pacientams, kuriems gydymas adekvačia beta interferonų doze buvo neefektyvus, t. y. gydymo metu per 1 metus buvo bent vienas paūmėjimas ir galvos smegenų MRT T2 režimu diagnozuoti 9 hiperintensiniai židiniai arba bent vienas kontrastą kaupiantis židinis;
- pacientams su greitai besivystančia RR IS, t. y. patyrusiems bent 2 negalia sukėliantį paūmėjimus per metus kartu su 1 ar daugiau kontrastą kaupiančiu židiniu galvos smegenų MRT arba ryškiai padidėjusiu židinių skaičiumi, lyginant su buvusiu galvos smegenų MRT [22].

Natalizumabo efektyvumas, gydant RR IS, ir jo saugumo aspektai buvo tiriami ir įrodyti toliau pateikiamose pagrindinėse klinikinėse studijose.

2003 metais Miller ir kt. paskelbto klinikinio tyrimo duomenimis, pacientams, sergantiems RR IS ir gydytiems natalizumabu, susidarė mažiau uždegiminių kontrastą kaupiančių židinių smegenyse, lyginant su placebo grupe, ir buvo mažiau paūmėjimų per 6 mėnesius [23]. Atlikus MRT, nustatyta, kad natalizumabas sumažino naujų kontrastą kaupiančių židinių virtimą hipointensiniais židiniai T1 režimu [24].

AFFIRM – dvejus metus trukusi trečios fazės studija, kurioje RR IS pacientams buvo lyginama gydymo natalizumabo monoterapija saugumas ir efektyvumas su placebo. Lyginant su placebo, natalizumabas 42 % sumažino negalios progresavimo greitį (išlikusį 3 mėn.) per 2 metus. Atlikus duomenų analizę pagal Kaplan-Meier, kumuliacinė ligos progresavimo tikimybė natalizumabo grupėje bu-

vo 17 %, placebo grupėje – 29 %. Natalizumabu gydytiems pacientams 68 % sumažėjo metinis IS paūmėjimų dažnis. Per antrus gydymo metus natalizumabo grupėje 83 % sumažėjo naujų arba didėjančių MRT T2 režimo hiperintensinių židinių, 76 % – naujų MRT T1 režimo hipointensinių židinių ir 92 % – gadolinį kaupiančių židinių. Pogrupių ir atskirų požymių analizė parodė, kad per antruosius metus natalizumabas sumažino smegenų atrofiją [25], taip pat teigiamai veikė regėjimą [26] ir kai kuriuos gyvenimo kokybės aspektus [27], buvo veiksmingas ir esant labiau pažengusiai ligai [28–29]. Gydymas natalizumabu buvo saugus ir gerai toleruojamas. Dažnesni nei placebo grupėje pašaliniai reiškiniai buvo nuovargis (27 % – natalizumabo grupėje, 21 % – placebo grupėje) ir alerginės reakcijos (9 % – natalizumabo grupėje, 4 % – placebo grupėje). Padidėjusio jautrumo reakcijos įvyko 4 % pacientų, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos – 1 % pacientų [25, 30].

Dvejų metų trukmės tyrime SENTINEL buvo lyginta gydymo intraraumeninio beta interferono-1a (-IFN-1a) monoterapija su natalizumabo ir intraraumeninio -IFN-1a deriniu. Vertintas poveikis metiniam paūmėjimų dažniui ir kumuliacinei ligos progresavimo tikimybei po 2 metų. Gydymas deriniu, lyginant su monoterapija, buvo susijęs su mažesniu metiniu paūmėjimų dažniu (atitinkamai 0,34 ir 0,75) ir mažiau naujų ar padidėjusių CNS pažeidimo židinių MRT T2 režimu (atitinkamai 0,9 ir 5,4). Pagal Kaplan-Meier analizę, kumuliacinė ligos progresavimo tikimybė po 2 metų, gydant natalizumabo ir -IFN-1a deriniu, buvo 23 %, o gydant tik -IFN-1a – 29 %. Šios studijos metu buvo diagnozuoti pirmieji progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejai – abu pacientai buvo gydymo natalizumabu grupėje, vienas iš šių pacientų mirė [31].

GLANCE – randomizuota, placebo kontroliuojama, dvigubai akla, antros fazės studija, kurios metu buvo tiriama natalizumabo ir glatiramero acetato derinio efektyvumas RR IS gydyti, lyginant su glatiramero acetato monoterapija. Gydymo deriniu grupėje buvo nustatytas mažesnis nei monoterapijos grupėje (atitinkamai 0,6 ir 2,3) vidutinis kontrastą kaupiančių židinių skaičius ir mažesnis naujų arba naujai padidėjusių hiperintensyvių židinių skaičius MRT T2 režimu (atitinkamai 0,5 ir 1,3). Gydymas natalizumabo ir glatiramero acetato deriniu buvo gerai toleruojamas ir saugus [32].

Pasibaigus AFFIRM, SENTINEL ir GLANCE studijoms, jose dalyvavę pacientai toliau galėjo būti savanoriškai įtraukti į jungtinę atvirą studiją – STRATA, kurioje buvo tiriami natalizumabo saugumas ir efektyvumas, vertinami pagal negalios progresavimą ir paūmėjimų dažnį. STRATA turėjo būti nutraukta 2005 metais, kai dėl PDL buvo sustabdyta natalizumabo registracija. STRATA pacientai buvo toliau stebimi dėl natalizumabo nutraukimo efekto. Studija buvo atnaujinta 2006 metais, kai natalizumabas buvo grąžintas į rinką, ir tęsiama iki šiol. Nors po nutraukimo, vertinant klinikinius ir radiologinius kriterijus, buvo stebimas ligos aktyvumo atsinaujinimas, pacientams, vėl pradėjusiems vartoti natalizumabą, metinių paūmėjimų skaičius vėl sumažėjo iki 0,18, o negalios lygis sta-

bilizavosi. Iki 2011 metų balandžio mėn. į STRATA studiją buvo įtraukta 3013 pacientų. Pacientų, kurie buvusiose studijose vartojo natalizumabą, dabartinė gydymo trukmės mediana yra 82 infuzijos. STRATA studija išsiskiria iš kitų tyrimų, nes pacientai yra gavę daugiau natalizumabo dozių už tuos, kurie pradėjo vartoti vaistą po jo registracijos. Iki 2011 metų balandžio mėn. pacientams, dalyvaujantiems STRATA tyrime, diagnozuoti 7 PDL atvejai. Šie pacientai gavo 33–51 dozę natalizumabo, visi turėjo teigiamus John Cunningham viruso (JCV) antikūnus ir trys, prieš pradėdant gydymą natalizumabu, vartojo imunosupresantus. Kiti stebėti sunkūs šalutiniai reiškiniai buvo infekcijos ir infestacijos (3 %), gastrointestinaliniai sutrikimai (2 %) ir navikai (2 %) [33].

AFFIRM ir kitų studijų pacientai ne visai atitiko realioje praktikoje natalizumabu gydomų pacientų būklę, kadangi dauguma pacientų, įtrauktų į studijas, anksčiau buvo negydyti imunosupresantais ir jų RR IS eiga būdavo lengvesnė. Po diagnozuotų PDL atvejų, saugumo tikslais, buvo įvesti griežti gydymo natalizumabu atrankos kriterijai. Saugumui ir komplikacijoms stebėti buvo inicijuotos natalizumabo išrašymo kontrolės ir stebėjimo programos, gydytojams tapo privaloma registruoti duomenis apie natalizumabu gydomus pacientus. JAV vykdoma privaloma programa TOUCH (angl. *Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health*), kurios tikslas – patikra dėl PDL prieš kiekvieną natalizumabo infuziją [34]. JAV pacientai taip pat yra stebimi pridėtinėje programoje prie STRATA studijos – TYGRIS (angl. *Tysabri Global Observation Program in Safety*). ES pacientų, gydomų natalizumabu, privaloma stebėjimo programa yra TOP (angl. *Tysabri Observational Programme*). Iki šiol šiose programose yra registruota apie 43 000 pacientų. Kol kas efektyvumo ir toleravimo duomenys atitinka klinikinių studijų duomenis. Apskritai sunkūs šalutiniai poveikiai pasitaiko retai.

Su infuzija susijusios reakcijos AFFIRM studijoje buvo registruotos kaip bet kokios reakcijos, atsiradusios per dvi valandas nuo infuzijos pradžios. Su infuzija susijusios reakcijos pasitaikė 24 % pacientų natalizumabo grupėje ir 18 % – placebo grupėje. Dažniausia reakcija buvo galvos skausmas (5 %), kitos dažnos – galvos svaigimas ir pykinimas, tačiau dėl to gydymo natalizumabu nutraukti nereikėjo [25]. Šioms reakcijoms sumažinti dažniausiai užteko simptominio gydymo, iš anksto skiriant loratadino ir paracetamolio bei lėtinant infuzijos greitį [35–36].

Padidėjusio jautrumo reakcijos AFFIRM studijos metu buvo apibrėžtos kaip padidėjusio jautrumo ar alerginės, anafilaktinės ar anafilaktoidinės reakcijos, dilgėlinė ar alerginis dermatitas. Taip pat joms buvo priskiriami tokie simptomai kaip karščiavimas, bėrimas, šaltkrėtis, niežulys, pykinimas, karščio mušimas, hipotenzija, dusulys, krūtinės skausmas. Padidėjusio jautrumo reakcijas patyrė 4 % (25) pacientų; dažniausiai tai buvo dilgėlinė – 12 pacientų. Taip pat registruotos 5 anafilaksijos arba anafilaktoidinės reakcijos (t. y. dilgėlinė kartu su kitais požymiais), 1 alerginio dermatito atvejis ir 8 nepatikslingos reakcijos, įvardintos kaip padidėjusio jautrumo reakcijos [25]. Atsiradus padidėjusio jautrumo reakcijoms, skirtingai nuo su

infuzija susijusių reakcijų, gydymą natalizumabu reikalinga nutraukti. Šioms reakcijoms detaliau įvertinti būtų tikslingas išsamesnis stebėjimas, ypač jei potenciali gydymo nauda viršija potencialią gydymo riziką. Jei tokioje situacijoje yra įmanoma taikyti specifinį antikūnų ir preinfuzinį gydymą, natalizumabo vartojimą būtų galima atnaujinti [37]. Studijoje, kurioje buvo lyginta pacientų grupė, prieš natalizumabo infuziją premedikuota hidrokortizonu ir dekschlorfeniraminu, su pacientų grupe, kuriai prieš natalizumabo infuziją premedikacija nebuvo skirta, nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo taikytas preinfuzinis gydymas, nebuvo padidėjusio jautrumo reakcijų. Pacientų grupėje, kuriai preinfuzinis gydymas nebuvo taikytas, padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo 3,6 % [38]. Nustatyta, kad padidėjusio jautrumo reakcijos yra susijusios su neutralizuojančių natalizumabo antikūnų susidarymu. Neutralizuojantys natalizumabo antikūnai AFFIRM ir SENTINEL studijose buvo tirti kas 12 sav. Pacientai, kuriems rasti antikūnai, suskirstyti į dvi grupes. Į pirmąją – laikinai teigiamų antikūnų – pacientų grupę pateko tie, kuriems antikūnai buvo rasti vieną kartą. Antrąją – nuolatinai teigiamų antikūnų – pacientų grupę sudarė tie, kuriems pakartojus tyrimą po 6 savaičių, antikūnai buvo nustatyti pakartotinai. AFFIRM studijoje nuolatinai teigiami antikūnai buvo rasti 6 % pacientų, laikinai teigiami – 3 % pacientų. Panašūs rezultatai gauti ir SENTINEL studijoje. Vertinant negalios progresavimą, paūmėjimų dažnį ir MRT tyrimo duomenis, nustatyta, kad pacientams, turintiems nuolatinus antikūnus, gydymas natalizumabu nebuvo efektyvus. Pacientams su laikiniais antikūnais gydymo efektyvumas pagerėdavo, kai antikūnai išnykdavo (maždaug per 6 mėn.). AFFIRM studijoje taip pat nustatyta, kad pacientams su nuolatiniais antikūnais buvo daug daugiau su infuzija susijusių reakcijų. Todėl pacientus, kuriems kartojasi su infuzija susijusios reakcijos arba gydymas natalizumabu nėra efektyvus, reikia tirti dėl antikūnų prieš natalizumabą. Tai ypač svarbu svarstant gydymo natalizumabu nutraukimo klausimą. Antikūnus rekomenduojama tirti po 3–6 mėnesių nuo gydymo natalizumabu pradžios. Jei nustatomi teigiami antikūnai, tyrimą reikia pakartoti po 2–3 mėnesių. Jei abiejų tyrimų metu nustatomi antikūnai, gydymą natalizumabu rekomenduojama nutraukti [39]. Paprastai antikūnai prieš natalizumabą susidaro antros infuzijos metu – tai būdinga antigeno-antikūno tipo reakcijai. Pacientai, kurie gavo tik kelias dozes natalizumabo ir toliau ilgesnį periodą vaisto nevartojo, turi didesnę riziką įvykti padidėjusio jautrumo reakcijoms, atnaujinus infuzijas. Prieš atnaujinant natalizumabo vartojimą, tokiems pacientams vertėtų atlikti neutralizuojančių natalizumabo antikūnų tyrimą [40].

Su infuzija susijusios vėlyvosios reakcijos pasireiškia iki 21 dienos po natalizumabo infuzijos karščiavimu, galvos skausmu, artralgiomis, edemomis ir limfadenopatija, ir progresuoja per kelias dienas. Daliai pacientų, patyrusių šias reakcijas, nustatomi neutralizuojantys natalizumabo antikūnai. Todėl, išsivysčius su infuzija susijusiai vėlyvajai reakcijai, pacientą reikėtų tirti dėl antikūnų. Antikūnų neradus, tokioms reakcijoms gydyti efektyvu skirti trumpą

steroidų kursą. Nustačius teigiamus antikūnus, gydymas natalizumabu nutraukiamas [41]. Manoma, kad nėra ryšio tarp natalizumabo antikūnų susidarymo ir neutralizuojančių antikūnų prieš beta interferonus susidarymo, todėl teigiami beta interferonų antikūnai nėra kontraindikacija gydyti natalizumabu [42].

Kiti dažni (1–9 %) nepageidaujami reiškiniai, klinikinėse studijose nustatyti 0,5 % dažniau nei placebo, buvo galvos skausmas ir svaigimas, pykinimas, vėmimas, artralgijs, sąstingis, karščiavimas ir nuovargis [22]. Ir natalizumabą, ir placebo vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškė panašaus pobūdžio infekcijos. Pacientams, gydytiems natalizumabu, 0,5 % dažniau nei placebo pasitaikė nazofaringitas ir šlapimo takų infekcijos. IS klinikinė tyrimų metu buvo vienas pranešimas apie nesunkų *cryptosporidium* sukeltą viduriavimą. Oportunistinės infekcijos, sukeltos *Herpes simplex* ir *Varicella zoster* viruso, klinikinėse tyrimuose šiek tiek dažniau stebėtos natalizumabu gydytų pacientų grupėje nei placebo grupėje. Po vaisto registravimo rinkoje nustatyti pavieniai oportunistinių infekcijų atvejai, vienas iš jų – letalinis encefalitas [22]. Taip pat registruoti pavieniai kepenų pažeidimo atvejai. Klinikinių tyrimų duomenimis, piktybinių navikų dažnis buvo panašus kaip ir placebo grupėje, tačiau tikslesnei informacijai gauti reikia ilgiau stebėti pacientus [22].

Kontraindikacijos natalizumabo skyrimui yra buvusi padidėjusio jautrumo reakcija natalizumabui arba kitai Tysabri® sudėtinei daliai, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, pacientai su padidinta oportunistinių infekcijų rizika (taip pat ir dėl imunosupresantų vartojimo), gydymas derinyje su beta interferonu ar glatiramero acetatu, žinomas aktyvus piktybinis procesas, išskyrus odos bazaliųjų ląstelių karcinomą [22].

Dėl vaisto skyrimo nėštumo metu nėra pakankamai duomenų. Natalizumabas turėtų būti nutrauktas iš karto, sužinojus apie neplanuotą nėštumą. Tęsti galima tik esant absoliučiai būtinybei, kai nauda smarkiai viršija riziką. Natalizumabas išskiriamas su motinos pienu, todėl maitinti krūtimi, vartojant natalizumabą, yra draudžiama. TPER (angl. *Tysabri Pregnancy Exposure Registry*) – stebėjimo registre, kuriame registruojamos pacientės, vartojusios natalizumabą 3 mėn. iki pastojimo arba bet kada nėštumo metu – iki 2010 metų gegužės mėnesio registruotos 229 pacientės, 172 nėštumų baigtys, kol kas nepastebėta jokio neigiamo natalizumabo poveikio [43].

RR IS GYDYMO NATALIZUMABU INICIJAVIMAS

Gydymą natalizumabu turi skirti specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant neurologines būkles bei dirbantis įstaigoje, kurioje yra greita prieiga prie MRT. Centre, kuriame bus lašinamas natalizumabas, turi būti padidėjusio jautrumo reakcijų gydymo galimybės ir prieiga prie MRT. Pacientui yra išduodama speciali kortelė, kurioje nurodyta, kad, esant bet kokiems infekcijos požymiams,

pacientas turi kreiptis į gydytoją. Natalizumabas vartojamas intraveninės infuzijos būdu. 300 mg natalizumabo yra praskiedžiama ir lašinama per 1 valandą, kurios metu ir po to dar 1 valandą pacientas yra stebimas dėl padidėjusio jautrumo reakcijų. Boliuvinė infuzija nenaudojama [22]. Keičiant RR IS gydymą iš pirmo pasirinkimo ligos eigą modifikuojančių vaistų į natalizumabą, natalizumabas gali būti pradėtas iš karto po stabdomo vaisto nutraukimo, jei tik nėra su beta interferonu arba glatiramero acetatu susijusių pakitimų. Studijos nerodo padidėjusio komplikacijų ir PDL dažnio šiems pacientams. Ypatingos atsargumo priemonės reikalingos pacientams, gydytiems imunosupresantais ir antineoplazminiais vaistais – mitoksantronu, ciklofosfamidu, kladribinu, azatioprinu, mikofenolatu, metotreksatu ar jų deriniais. Anamnezėje esant minėtų vaistų vartojimui, turi būti įsitikinta, kad pacientas nėra imunosupresijos būklės – bendras kraujo tyrimas ir leukograma turi būti be pakitimų, ilgą laiką prieš pradėdant vartoti natalizumabą kliniškai nėra buvę infekcijos požymių. Nutraukus gydymą imunosupresantais ir planuojant skirti natalizumabą, reikalingas 3–6 mėn. imunosupresantų išsivailymo periodas. Vartojus mitoksantroną ar ciklofosamidą, šis periodas turėtų užtrukti dar ilgiau, jei leidžia paciento būklė. Esant IS paūmėjimui, pacientas, vartojantis natalizumabą, gali būti gydomas steroidų pulsterapija. Trečios fazės RR IS ir natalizumabo klinikiniuose tyrimuose paūmėjimų gydymas steroidų pulsterapija nebuvo susijęs su padidėjusiu infekcijų dažniu.

PROGRESUOJANTI DAUGIAŽIDININĖ LEUKOENCEFALOPATIJA

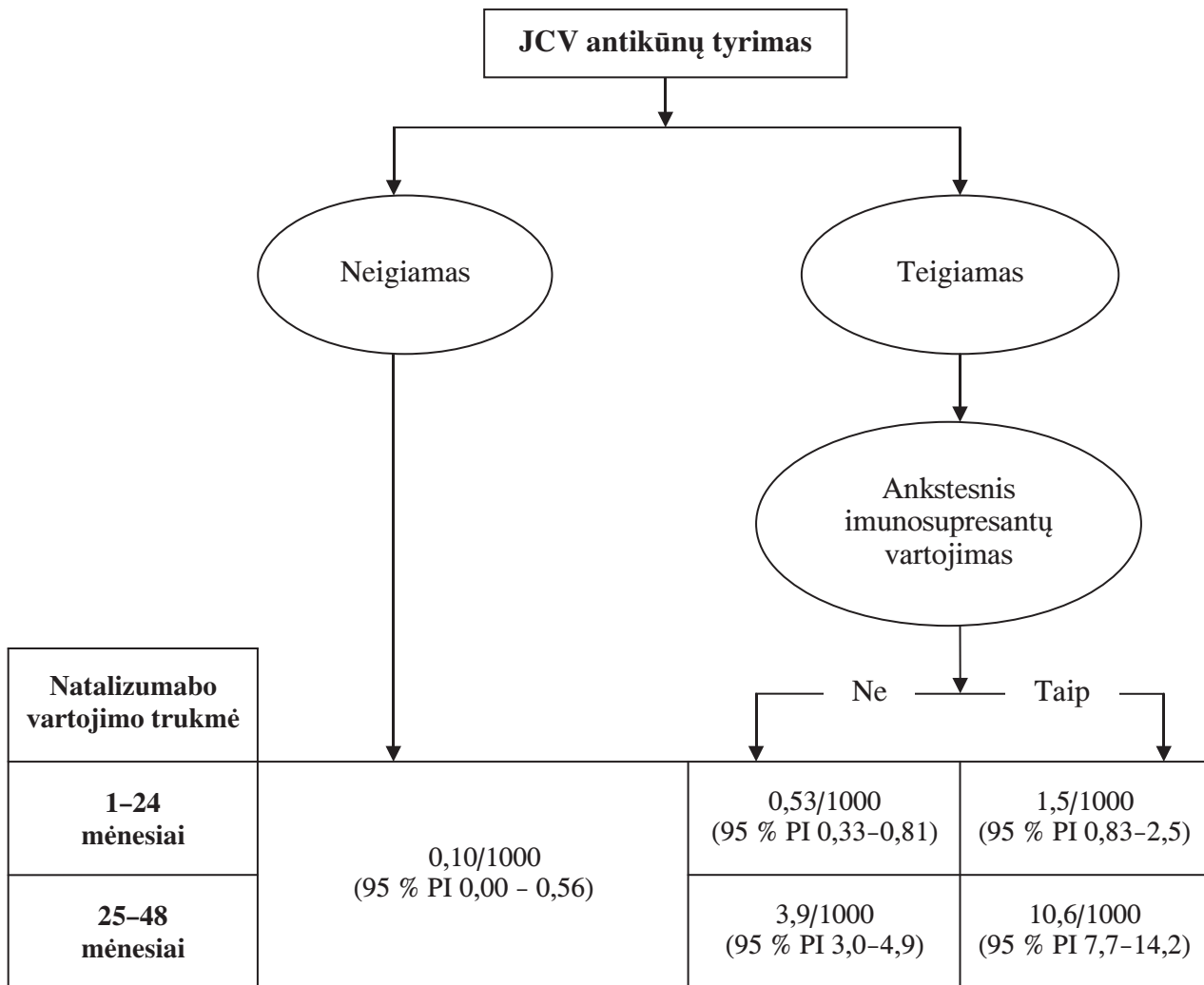
Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija – reta sunki virusinė centrinės nervų sistemos liga, kurią sukelia John Cunningham virusas (JCV). JCV yra 40 nm neinkapsuliuotas dvigubos DNR žmogaus poliomavirusas, sudarytas iš 6 reguliacinių ir struktūrinių baltymų. JCV yra 70 % homologiškas su BKV virusu (BKV) [44]. JCV paplitimas įvairiose populiacijose, pagal amžių ir geografinę padėtį, yra 30–60 %. Ankstesniais tyrimais būdavo nustatomas didesnis JCV paplitimas populiacijose dėl atliekant tyrimą pasitaikančio kryžminio reaktyvumo su BKV [45]. Manoma, kad JCV persistuoja inkstuose, kaulų čiulpuose ir limforetikulinėje sistemoje, pavyzdžiui, tonzilėse ir blužnyje [44]. Įvykus tam tikroms viruso mutacijoms, jis tampa neurotropišku ir sukelia PDL. Dėl šio viruso reaktyvacijos glijos ląstelėse vyksta oligodendrocitų lizė ir vystosi progresuojantis uždegimas, sukeliantis baltosios medžiagos pažeidimą centrinėje nervų sistemoje. Kaip natalizumabas paskatina PDL išsivystymą, nėra tiksliai žinoma. Aišku tik tiek, kad natalizumabas sumažina CNS imuninių atsaką [46].

PDL yra oportunistinė infekcija ir jos išsivystymo riziką didina imunosupresinės būklės, išsivystančios esant, pavyzdžiui, ŽIV, piktybiniais navikiniais procesams, transplantantams, autoimuninėms reumatinėms ligoms, tokioms kaip sisteminė raudonoji vilkligė. PDL gali būti

susijusi ne tik su natalizumabu, bet ir kitais vaistais – terapiniais monokloniniais antikūnais, alkilinizuojančiais vaistais, purino analogais ir kitais.

Iki 2012 metų balandžio mėn. pacientams, gydytiems natalizumabu ilgiau nei 1 metus, buvo diagnozuoti 232 PDL atvejai. PDL išsivystymo rizika RR IS pacientams, vartojantiems natalizumabą, nustatoma pagal tris pagrindinius rizikos veiksnius: natalizumabo vartojimo trukmę, paciento JCV antikūnų būklę ir ankstesnį imunosupresantų vartojimą. 2 pav. pateikiamas PDL išsivystymo rizikos, vartojant natalizumabą, stratifikavimo algoritmas pacientams, sergantiems IS. Pirmus 12 gydymo natalizumabu mėnesių PDL rizika labai maža, ji palaipsniui didėja iki 36-to gydymo mėnesio. Duomenų PDL išsivystymo rizikai nustatyti, skiriant gydymą natalizumabu ilgiau nei iki 48 mėn., kol kas nepakanka. Nustatant PDL riziką, taip pat būtina atsižvelgti ir į tai, ar pacientas yra užsikrėtęs JCV, ištiriant antikūnus prieš šį virusą paciento kraujo serume. Teigiami JCV antikūnai yra reikšmingas PDL riziką didinantis veiksnys. Taip pat nustatyta, kad didėjantis JCV antikūnų titras yra susijęs su PDL išsivystymo rizika, todėl yra galimybė, kad šių antikūnų titro stebėjimas gali būti naudingas vertinant PDL riziką [47]. Šiems duomenims patvirtinti reikalingos tolesnės studijos. Trečias nepriklausomas rizikos veiksnys – anksčiau bet kuriuo metu vartoti imunosupresantai, net jei prieš pradėdant vartoti natalizumabą, imunosupresijos požymių nebuvo. Įprastinė PDL rizika dėl vartotų imunosupresantų padidėja 3–4 kartus, ji nėra susijusi su imunosupresantų vartojimo trukme ir laiku. PDL riziką didinantiems imunosupresantams priskiriama mitoksantronas, azatioprinas, metotreksatas, ciklofosfamidai, mikofenolato mofetilis, kladribinas. 46 % PDL sirgusių pacientų prieš gydymą natalizumabu buvo vartoję minėtus imunosupresantus, dažniausiai mitoksantroną. Ankstesnis gydymas beta interferonais, glatiramero acetatu ar kortikosteroidais PDL rizikos nedidina [48].

Atlikus 28 pacientų, sirgusių PDL, atvejų analizę, nustatyta, kad PDL dažniausiai pasireiškė daugybiniais neurologiniais židininiais simptomais, progresuojančiais per kelias savaites. Dažniausiai tai buvo kognityviniai ir elgesio pokyčiai, taip pat parėzės ir disfazija. Kai kuriems pacientams išsivystė traukuliai ir ilgalaikis karščiavimas. Nė vienam pacientui, sirgusiam PDL, nebuvo nustatyta pakitimų optiniame nerve arba nugaros smegenyse. Galvos smegenų MRT dažniausiai buvo nustatomas požievinis pažeidimas, 43 % pažeidimo židinių neryškiai kaupė kontrastą, tačiau židiniams buvo būdingas didesnis kontrasto kaupimo grūdėtumas, lyginant su IS židiniams. Beveik visais PDL atvejais diagnozė buvo patvirtinama po JCV identifikavimo likvoro, atlikus polimerazės grandininę reakciją (PGR). Pažymima, kad viruso titras būdavo žemas (< 500 kopijų/ml) arba tyrimas neigiamas, tačiau, atlikus kiekybinę PGR centrinėje laboratorijoje, JCV patvirtintas [49]. Klinikiniai, radiologiniai ir serologiniai PDL požymiai apibendrinti lentelėje. Įprastiniais metodais, net ir PDL pacientams, JCV deoksiribonukleorūgštis (DNR) retai randama kraujyje ar periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse. Šiuo metu testuojama dviguba antikūnų nu-



2 pav. PDL rizikos stratifikavimo lentelė

PDL rizika apskaičiuota pagal natalizumabo vartojimo duomenis iki 2011 08 31; PDL dažnis skaičiuotas pagal patvirtintų atvejų skaičių iki 2011 09 01 (159 atvejai). Analizėje laikytasi nuostatos, kad teigiamų JCV antikūnų dalis pacientų populiacijoje – 55 % (iki PDL diagnozės nustatymo). Biogen Idec duomenys.

statymo sistema – ELISA su imunoabsorbicija, kuria naudojantis JCV antikūnai kraujyje rasti 54 % tirtų IS pacientų. Šiuo dvigubu metodu visiems 31 PDL susirgusiam pacientui, kuriems 6–187 mėnesius prieš PDL diagnozę buvo išsaugotas serumas, buvo rasti JCV antikūnai. Jei šio metodo patikimumas pasitvirtins, jis galėtų tapti svarbiu tyrimu atrenkant pacientus gydyti natalizumabu, siekiant kuo tiksliau nustatyti ir sumažinti PDL išsivystymo riziką [50]. Šiuo metu vykdoma STRATIFY studija, tirianti JCV antikūnų nustatymo prognozinę reikšmę PDL išsivystymui, bei vertinanti taktiką, kurios reikėtų laikytis nustačius JCV antikūnus.

Lentelė. Klinikiniai, radiologiniai ir laboratoriniai PDL požymiai*

<p>Klinikiniai požymiai</p> <p>Išsivysto per kelias savaites</p> <p>Dažnai daugybiniai židiniai simptomai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognityviniai / elgsenos sutrikimai (50 %) • Motoriniai simptomai (37 %) • Kalbos sutrikimai (31 %) • Regos sutrikimai (26 %) • Ataksija (17 %) <p>Traukuliai (17 %)</p> <p>Karščiavimas</p> <p>Optinio nervo ir nugaros smegenų sindromai nebuvo nustatyti.</p>
<p>MRT pokyčiai</p> <p>Hipointensiniai T1 režimu, hiperintensiniai židiniai T2 ir FLAIR režimais</p> <p>Židiniai dažnai pavieniai, požievinėje baltojoje medžiagoje, dažnai pažeistos U skaidulos</p> <p>30–40 % židinių iš dalies kaupia kontrastinę medžiagą diagnozės metu.</p>
<p>Likvoro pokyčiai</p> <p>JCV DNR titrai maži (< 500 kopijų/ml) maždaug pusei pacientų.</p>

*Parengta pagal Hunt D, Giovannoni G. Natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring. *Practical Neurology* 2012; 12: 25–35.

Ankstyvai PDL diagnostikai labai svarbu nuolatinis kruopštus paciento stebėjimas dėl PDL ir klinikinės ligos įtarimas. Esant naujų įtartinų skundų, atliekamas neurologinis ištyrimas. Kliniškai įtariant PDL, reikia iš karto nutraukti natalizumabą iki tol, kol PDL diagnozė bus patikimai atmesta, ir skubiai atlikti galvos smegenų MRT su kontrastu tyrimą. Tam, kad MRT radinius būtų lengviau teisingai interpretuoti, reikalingas didelio galingumo galvos smegenų MRT tyrimas, atliktas prieš pradedant gydymą natalizumabu, bei kasmetiniai kontroliniai MRT. Jei galvos smegenų MRT požymiai rodo atipinius IS židinius, atliekamas likvoro JCV DNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas (50 DNR kopijų/ml). Tai didelio jautrumo tyrimas, tačiau ankstyvose stadijose jis gali būti neigiamas. Teigiamas JCV DNR likvoro patvirtina PDL diagnozę, tačiau neigiamas rezultatas PDL diagnozės neatmeta. Jei PDL diagnozė yra patvirtinama, tolesnis gydymas natalizumabu yra kontraindikuotinas ir skubiai pradedamas PDL gydymas. Esant neigiamam JCV PGR, bet išlikus PDL įtarimui dėl klinikinį simptomų ir (ar) MRT pokyčių, po kurio laiko reikia kartoti likvoro tyrimą. Net ir tada, esant neigiamam JCV, bet išliekant įtarimui, reikėtų apsvarstyti smegenų biopsijos tikslingumą.

Gydant PDL, svarbiausi šie trys komponentai: vaisto pašalinimas taikant plazmaferezę ir (ar) imunoabsorbiciją, su PDL susijusio imuninio atsistatymo uždegiminio sindromo nustatymas ir papildomas antivirusinis gydymas. Kol kas specifiniams PDL gydymo būdams efektyvumas studijose neįrodytas. Rekomenduojama PDL gydymą pradėti plazmafereze arba imunoabsorbicija, siekiant pašalinti

4 integrino antikūnus ir atstatyti paciento imuninį atsaką. Atviruose IS klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad plazmaferezė greitai sumažina natalizumabo koncentraciją kraujyje ir atstato leukocitų funkciją. Atsistačius imunitetui, daugumai pacientų išsivysto imuninio atsistatymo uždegiminis sindromas – IAUS (angl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). Šio sindromo išsivystymą daugiausia sukelia limfocitai, ypač CD8+, kurie reaguoja į JCV. Be plazmaferezės tai įvyksta vidutiniškai per 2 savaites (2–12 sav.), o po atliktos plazmaferezės – nuo kelių dienų iki 8 savaičių [49]. Jei išsivysto grėsmingas imuninio atsistatymo uždegiminis sindromas, staiga paūmėja neurologinė simptomatika, kai kuriems pacientams PDL židiniai tampa uždegiminiais – pradeda kaupti kontrastinę medžiagą MRT arba išsivysto smegenų edema. Todėl, nors šiuo metu dar nėra to įrodančių su natalizumabu susijusios PDL ir IAUS studijų, ekspertai gydymui rekomenduoja skirti intraveninius steroidus didelėmis dozėmis. Taip pat, esant smegenų kamieno, smegenėlių arba išplitusiems židiniams pusrutuliuose, rekomenduojama skirti steroidus profilaktiškai. Daugumai pacientų PDL gydyti buvo skiriami antivirusiniai vaistai, nors jų efektyvumas neįrodytas. Pagal *in vitro* aktyvumą dažniausiai buvo skiriami mirtazapinas ir meflokvinas [49].

Iki 2012 metų balandžio mėn. mirė 21 % PDL sirgusių pacientų [49]. Karnofsky ir kt. atliktoje studijoje nustatyta, kad po 6 mėnesių nuo PDL diagnozės 13 % pacientų turėjo lengvą, 50 % – vidutinį, 37 % – sunkaus laipsnio neįgalumą

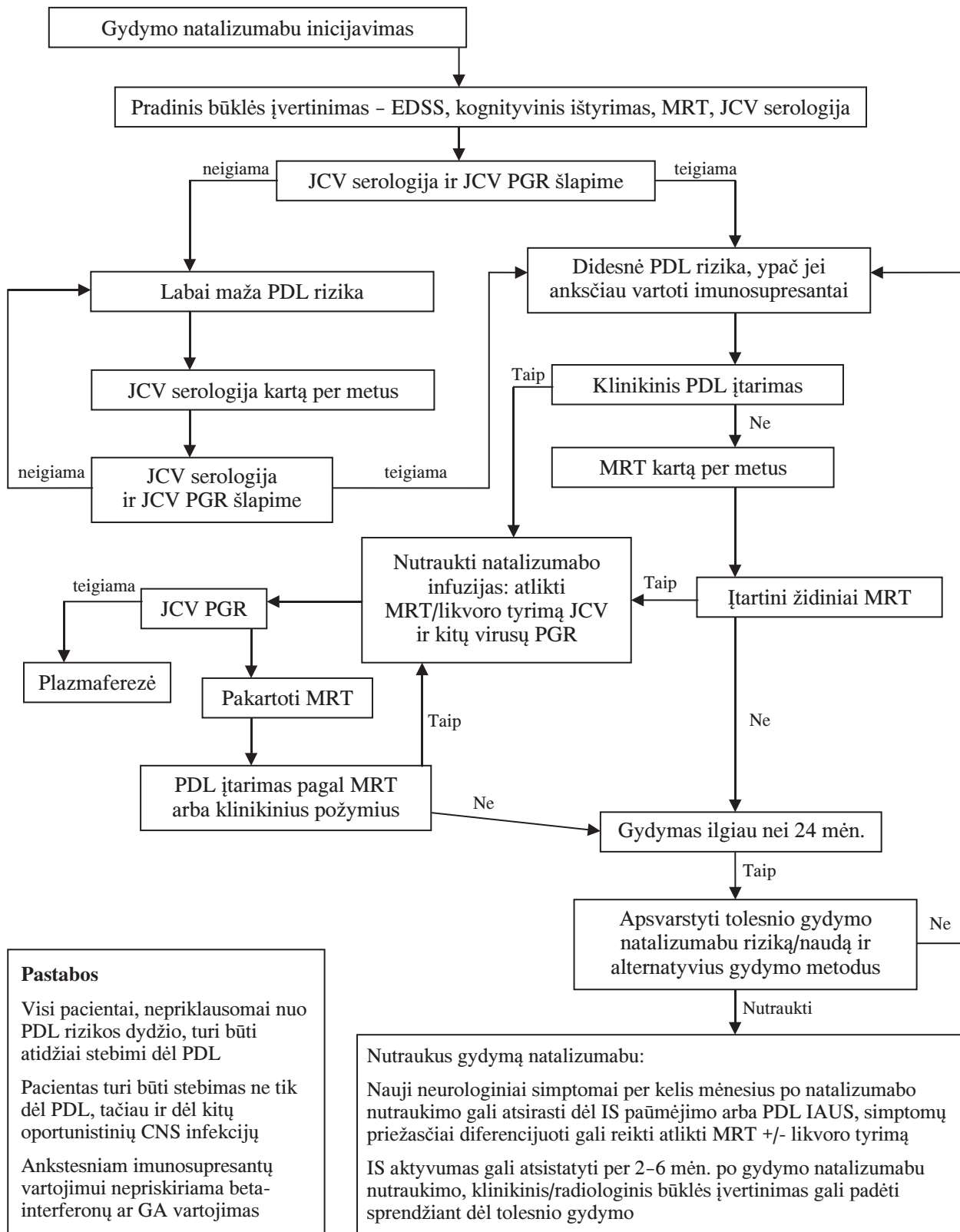
[51]. Šiuo metu dar nepakanka duomenų patikimai nuspręsti, kokie veiksniai lemia pacientų išgyvenamumą ir ligos sunkumą. Pagal turimus duomenis, blogesnę prognozę lemia išplitę galvos smegenų MRT pakitimai, ypač jei židiniai yra kritinėse zonose, pavyzdžiui, smegenų kamiene. Kiti blogą prognozę lemiantys veiksniai yra vyresnis amžius, didesnis EDSS, prieš diagnozuojant PDL, ir ilgesnis laikas nuo pirmųjų PDL simptomų iki diagnozės nustatymo [49].

3 pav. pateikiamas pacientų, gydomų natalizumabu, stebėjimo dėl PDL algoritmas.

GYDYMO NATALIZUMABU NUTRAUKIMAS

Gydymas natalizumabu, atsižvelgiant į paciento ar gydytojo pasirinkimą, gali būti nutraukiamas dėl įvairių priežasčių – PDL įtarimo, planuojamo nėštumo, nepakankamo efektyvumo, vaisto netoleravimo. Pagal dabartinius duomenis, natalizumabo nutraukimas nesumažina PDL išsivystymo rizikos. Nutraukus gydymą natalizumabu, dažniausiai atsistato prieš vaistų vartojimą buvęs RR IS aktyvumas. Pacientams, tirtiems po gamintojo savanoriško natalizumabo pardavimo sustabdymo, gana greitai atsistatė metinių paūmėjimų dažnis ir galvos smegenų MRT atsirado kontrastą kaupiančių židinių. Paūmėjimų pikas buvo 4–7-tą mėnesį, tačiau nebuvo registruotas didesnis paūmėjimų dažnis nei placebo gydytiems pacientams [23, 29]. Pacientams, kurie buvo gydyti daugiau nei 18 mėnesių, vėl atnaujinus natalizumabo vartojimą, natalizumabą neutralizuojančių antikūnų nebuvo nustatyta. Šiuo metu vyksta RESTORE studija, kurioje tiriami imuniteto atsistatymo greitis ir atsinaujinantis IS aktyvumas po natalizumabo nutraukimo. Taip pat tiriama, kokie vaistai galėtų padėti kontroliuoti IS aktyvumą natalizumabo nutraukimo periodu, ir vertinama, kaip greitai atsistato natalizumabo efektyvumas vėl pradėjus jį vartoti. Preliminarūs studijos rezultatai parodė, kad klinikinis ir radiologinis ligos aktyvumas, praleidus 6 natalizumabo infuzijas, padidėjo. Gydymas beta interferonu ar glatiramero acetatu nesumažino aktyvumo padidėjimo, tačiau duomenų patikimumą riboja tai, kad pacientų skaičius tiriamose grupėse buvo mažas [52]. Išlieka rizika, kad, nutraukus natalizumabo vartojimą, išryškės buvusi presimptomė PDL, nes išsivystys IAUS. Dėl IS paūmėjimo ir PDL-IAUS simptomų panašumo, natalizumabo nutraukimo laikotarpiu išsivysčius naujiems neurologiniams simptomams, būtina atlikti galvos smegenų MRT su kontrastine medžiaga. Gali prireikti likvoro tyrimo, siekiant atmesti ar patvirtinti PDL diagnozę.

Jei gydymas natalizumabu nutraukiamas visam laikui, reikia apsvarstyti gydymo kitais ligos eigą modifikuojančiais vaistais galimybes. JAV ir ES ekspertų sutarimu rekomenduojama vaistą parinkti individualiai, atsižvelgiant į buvusį paciento gydymą, ligos aktyvumą, klinikinį ir radiologinį ligos aktyvumo požymius po 3–4 mėnesių nuo natalizumabo nutraukimo [53]. Beta in-



Pastabos

Visi pacientai, nepriklausomai nuo PDL rizikos dydžio, turi būti atidžiai stebimi dėl PDL
 Pacientas turi būti stebimas ne tik dėl PDL, tačiau ir dėl kitų oportunistinių CNS infekcijų
 Ankstesniam imunosupresantų vartojimui nepriskiriama beta-interferonų ar GA vartojimas

Nutraukus gydymą natalizumabu:

Nauji neurologiniai simptomai per kelis mėnesius po natalizumabo nutraukimo gali atsirasti dėl IS paūmėjimo arba PDL IAUS, simptomų priešasčiai diferencijuoti gali reikėti atlikti MRT +/- likvoro tyrimą
 IS aktyvumas gali atsistatyti per 2-6 mėn. po gydymo natalizumabu nutraukimo, klinikinis/radiologinis būklės įvertinimas gali padėti sprendžiant dėl tolesnio gydymo

3 pav. Pacientų, gydomų natalizumabu, stebėjimo dėl PDL algoritmas

Parengta pagal Hunt D, Giovannoni G. Natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring. *Practical Neurology* 2012; 12: 25-35.

terferonai ar glatiramero acetatas gali būti paskirtas netrukus po natalizumabo nutraukimo, tačiau dažniausiai šie vaistai jau bus buvę neefektyvūs pacientui. Skiriant citotoksinius imunosupresantus, rekomenduojama palaukti

3-6 mėnesius po natalizumabo nutraukimo, siekiant sumažinti PDL išsivystymo riziką. Šiuo periodu reikėtų stebėti paciento klinikinius ir radiologinius ligos aktyvumo požymius.

GYDYMAS NATALIZUMABU LIETUVOJE

Šiuo metu Lietuvoje natalizumabu gydoma 12 pacientų, kuriems patvirtinta agresyvi IS RR eiga. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) Neurologijos centre gydomi 9 pacientai. Pirmasis pacientas buvo pradėtas gydyti 2010 metų sausio mėnesį. Visiems pacientams pagal rekomendacijas ištirtas serumas dėl JCV antikūnų. Trims iš VUL SK gydomų pacientų serume nustatyti teigiami antikūnai prieš JCV. Visi pacientai pagal rekomendacijas stebimi dėl PDL. Iki šiol nenustatyta jokių su infuzija susijusių reakcijų, padidėjusio jautrumo reakcijų ar PDL atvejų.

Pateikiami dviejų pacientų su agresyvios eigos RR IS, gydomų natalizumabu VUL SK, klinikiniai atvejai.

Klinikiniai atvejai

29 metų vyras IS susirgo 2003 metais vasario mėn., kai nutirpo kairiosios galūnės. Atlikus galvos MRT, rasti dauginiai demielinizaciniai židiniai, likvoro oligokloninės juostos neišsiskyrė, IgG/Alb santykis – 0,5. Po antrojo paūmėjimo, 2004 metų vasario mėn., diagnozuota RR IS ir skirtas ligos eigą modifikuojantis gydymas beta interferonu-1a 44 µg 3 kartus per savaitę po oda. Pacientas gydymą toleravo gerai, per pirmuosius metus nuo beta interferono paskyrimo įvyko 1 paūmėjimas, tačiau nuo 2005 metų balandžio mėn. paūmėjimai labai padažnėjo – iki 2009 metų rugsėjo mėn. konstatuoti 9 paūmėjimai (1–3 per metus), vyraujant paralizams ir jutimo sutrikimams galūnėse, maksimalus EDSS paūmėjimo metu – 4,0 balai, remisijos – 2,5 balo. Paūmėjimai gydyti pulsterapijomis metilprednizolonu ir plazmaferezėmis. 2006 metų lapkričio mėn. nustatytas didelis surišančiųjų antikūnų prieš beta interferonus titras (689 TV), tačiau, nesant galimybių keisti gydymo į natalizumabą, gydymas beta interferonu buvo tęstas. Atliktame galvos smegenų MRT (lyginant su 2009 metų balandžio mėn. duomenimis) – neigiama dinamika, atsirado keletas naujų demielinizacinių židinių, išryškėjo kontrastinės medžiagos kaupimas dešimtyje židinių. Atlikta JCV DNR ir antikūnų prieš JCV tyrimai serume – neigiami. 2010 metų sausio mėnesį, gavus PSDF lėšų natalizumabo kompensavimui, sulašinta pirmoji natalizumabo infuzija. Iki 2012 metų lapkričio mėn. yra sulašinta 31 natalizumabo infuzija. Pacientas gydymą toleruoja gerai, su infuzija susijusių reakcijų ir šalutinių poveikių nestebėta. Nuo gydymo pradžios nekonstatuotas nė vienas paūmėjimas, EDSS pagerėjo nuo 2,5 balo iki 2,0 balų dėl labai lengvos apatinės paraparezės ir ataksinio sindromo. Pakartotiniuose galvos smegenų MRT – demielinizacinių židinių kiekis ir dydis galvos smegenyse nepasikeitė, naujų židinių dinamikoje neatsirado, kontrastinės medžiagos kaupimo nenustatyta.

32 metų moteris IS susirgo 2009 metų vasario mėn. – diagnozuotas retrobulbarinis neuritas kairėje. Po mėnesio, įvykus antram paūmėjimui su dešine hemiparazeze, buvo diagnozuota RR IS. Atlikta galvos smegenų MRT – demie-

linizaciniai židiniai be kontrasto kaupimo, likvoro nustatytos oligokloninės juostos, IgG/Alb santykis 2,7. 2009 metų birželio mėnesį, po trečiojo paūmėjimo su apatine paraparazeze, dešinės rankos parazeze, ataksiniu sindromu, dubens organų funkcijos sutrikimais (EDSS 5,5 balo), pradėtas ligos eigą modifikuojantis gydymas beta interferonu-1b 250 µg kas antrą dieną po oda. Pacientė gydymą toleravo blogai dėl ryškių šalutinių reiškinių. Taip pat per 3 mėnesius buvo konstatuoti dar 2 paūmėjimai, vyraujant paralizams, jutimo sutrikimams ir dubens organų funkcijos sutrikimams (EDSS 5,5–6,5 balo), kurie buvo gydyti pulsterapijomis (iki 5 g metilprednizolono) ir plazmaferezėmis. 2009 metų rugsėjo mėn. dėl labai agresyvios ligos eigos buvo nuspręsta gydymą beta interferonu nutraukti ir pradėti chemoterapiją mitoksantronu. Po trijų mitoksantrono kursų (iš viso 60 mg) būklė pagerėjo – vaikščiojo be pagalbinių priemonių. Gydymas mitoksantronu nutrauktas ir pakeistas į glatiramero acetatą, kurį toleravo gerai; paūmėjimų nebuvo iki 2010 metų gegužės mėn. Įvykus minėtam paūmėjimui, nuspręsta atnaujinti gydymą mitoksantronu – iki 2011 metų balandžio mėn. iš viso sulašinta 9 mitoksantrono kursai po 20 mg (maksimali suminė dozė – 180 mg). Mitoksantrono terapinis efektas vertintas kaip gerai – EDSS sumažėjo iki 4,0 balų. 2011 metų liepos mėn. konstatuotas paūmėjimas, kuris gydytas steroidų pulsterapija, nuspręsta keisti ligos eigą modifikuojantį gydymą. Atliktas serumo JCV antikūnų tyrimas – neigiamas. Galvos smegenų MRT – demielinizaciniai židiniai abipus galvos smegenyse didžiuosiuose pusrutuliuose, didžiosios smegenų jungties srityje, lyginant su prieš 3 mėnesius atliktu MRT, naujų židinių, esančių židinių kontrastinės medžiagos kaupimo nenustatyta. 2011 metų rugpjūčio mėn. pradėtos natalizumabo infuzijos, kurias toleravo gerai. Iki 2012 metų birželio mėn. konstatuotas 1 paūmėjimas, kurio metu EDSS buvo 7,0 balai dėl tetraparezės, jutimo sutrikimų, ataksinio sindromo, dubens organų funkcijos sutrikimo. Pakartotas galvos smegenų MRT – naujų židinių, kontrastinės medžiagos kaupimo židiniuose nestebėta. Po paūmėjimo neurologinė simptomatika regresavo ne visai, EDSS – 6,0 balų. Gydymas natalizumabu tęsiamas. Kadangi iki gydymo natalizumabu pacientė buvo gydyta chemoterapija mitoksantronu, todėl stebima dėl PDL rizikos, kartojant kartą per metus MRT ir serumo JCV antikūnų tyrimą.

IŠVADOS

Natalizumabas – pirmasis monokloninis antikūnas, registruotas RR IS gydyti. Vaistas yra labai efektyvus gydant agresyvios eigos RR IS – sumažina IS paūmėjimų dažnį, negalios progresavimą ir CNS demielinizacinių židinių skaičių. Daugeliui agresyvios RR IS eigos pacientų, kai neveikia pirmo pasirinkimo vaistai (beta interferonai ir glatiramero acetatas), monoterapija natalizumabu yra efektyvus, turintis A lygio efektyvumo įrodymų, ligos eigą veikiantis gydymas. Nors, vartojant natalizumabą, didėja PDL rizi-

ka, tačiau, taikant rizikos stratifikavimo algoritmą ir laikantis aktyvios stebėjimo taktikos, pacientus galima suskirstyti į rizikos grupes, įvertinti rizikos didėjimą, atpažinti gydymo komplikacijas ir vertinti tolesnę RR IS gydymo taktiką. Lietuvoje natalizumabas, vertinant agresyvosios RR IS eigos pacientų, nereaguojančių į pirmos eilės imunomoduliuojantį gydymą, skaičių, turint palankesnes gydymo kompensavimo galimybes, galėtų būti taikomas didesniai RR IS pacientų skaičiui. Tačiau, kaip kad šiuo metu Lietuvoje ir nustatyta, jis turi būti skiriamas Universiteto ligoninių išsėtinės sklerozės centruose, kur, laikantis ES skyrimo ir gydymo tęsimo saugumo vertinimo kriterijų, nedelsiant galima atlikti MRT tyrimą, užtikrinti serumo antikūnų prieš JCV ir likvoro JCV DNR ištyrimą, o atsiradus pirmiems PDL simptomams, kuo anksčiau pritaikyti rekomenduojamą PDL gydymą.

Gauta:
2012 07 23

Priimta spaudai:
2012 08 25

Literatūra

- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1995; 13: 119–46.
- Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annual Review of Medicine* 2012; 63: 389–404.
- Rio J, Castillo J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 848–53.
- Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230–7.
- Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *The Journal of Neurology* 2008; 255: 1449–63.
- Biogen-Idec Medical Information Service, May 2011.
- Ffrench-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *The Lancet* 1994; 343: 271–5.
- Hynes R. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; 110: 673–87.
- Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ, et al. $\alpha 4$ Integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* 1995; 80: 413–22.
- Alon R, Kassner PD, Carr MW, Finger EB, Hemler ME, Springer TA. The integrin VLA-4 supports tethering and rolling in flow on VCAM-1. *The Journal of Cell Biology* 1995; 128: 1243–53.
- Hemler ME, Sanchez-Madrid F, Flotte TJ, et al. Glycoproteins of 210,000 and 130,000 m.w. on activated T cells: cell distribution and antigenic relation to components on resting cells and T cell lines. *The Journal of Immunology* 1984; 132: 3011–8.
- Lobb RR, Hemler ME. The pathophysiological role of $\alpha 4$ integrins in vivo. *The Journal of Clinical Investigation* 1994; 94: 1722–8.
- Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA Jr. Surface expression of $\alpha 4$ integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *The Journal of Experimental Medicine* 1993; 177: 57–68.
- Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60: 577–84.
- Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990; 76: 965–70. [Erratum, *Blood* 1990; 76: 2420].
- Lee SJ, Benveniste EN. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. *The Journal of Neuroimmunology* 1999; 98: 77–88.
- Davis LS, Oppenheimer-Marks N, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Lipsky PE. Fibronectin promotes proliferation of naive and memory T cells by signaling through both the VLA-4 and VLA-5 integrin molecules. *The Journal of Immunology* 1990; 145: 785–93.
- Chan PY, Aruffo A. VLA-4 integrin mediates lymphocyte migration on the inducible endothelial cell ligand VCAM-1 and the extracellular matrix ligand fibronectin. *The Journal of Biological Chemistry* 1993; 268: 24655–64.
- O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, Goetschkes M, Mulligan N, Berman JS. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. *The Journal of Immunology* 1999; 162: 1024–31.
- Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001; 294: 1731–5.
- von Andrian UH, Engelhardt B. $\alpha 4$ integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 68–72.
- European Medicines Agency. Tysabri: EPAR – Product Information; http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 15–23.
- Dalton CM, Mischkiel KA, Barker KJ, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *The Journal of Neurology* 2004; 251: 407–13.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354: 889–910.
- Balcer L, Galetta S, Calabresi P, et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 1299–304.
- Rudick R, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology* 2007; 62: 335–46.
- Munschauer F, Giovannoni G, Lublin F, et al. Natalizumab significantly increases the cumulative probability of sustained improvement in physical disability. *Multiple Sclerosis Journal* 2008; 14 (suppl 1): S167–68 (abstr P474).
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology* 2009; 256: 405–15.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple

- Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 254–60.
31. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Neurology* 2006; 354: 911–23.
 32. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE. Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72: 806–12.
 33. Goodman A, O'Connor P, Polman C, Kappos L, Lublin F, Cristiano L, Forrestal F, Duda P. Updated safety and efficacy of natalizumab in the ongoing STRATA study. 5th Joint triennial congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam, The Netherlands 2011; Poster 981.
 34. Bozic C, Christiano LM, Hyde R, et al. Utilisation and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2010; 16 (suppl 10): S315 (abstr P893).
 35. Stangel M, Sorensen PS, Petersen T, et al. Natalizumab utilization and safety in the TYGRIS program in the European Union and Canada. *Multiple Sclerosis Journal* 2009; 15 (suppl 2): S234 (abstr P773).
 36. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601–09.
 37. Phillips T, O'Connor PW, Havrdova E, et al. Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. *Neurology* 2006; 67: 1717–8.
 38. Berger E, Lavier A, Outteryck O, et al. Prevention of hypersensitivity reactions in natalizumab therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2009; 15 (suppl 2): S120–21 (abstr P425).
 39. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galletta SL, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies. Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69: 1391–403.
 40. Polman CH, Goodman AD, Kappos L, et al. Safety and effectiveness of natalizumab re-dosing and treatment in the STRATA study. *Multiple Sclerosis Journal* 2008; 14 (suppl 1): S173–74 (abstr P494).
 41. Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, et al. Allergic and non-allergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. *Archives of Neurology* 2008; 65: 656–8.
 42. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Jensen PE. Neutralizing antibodies against interferon- β do not predispose antibodies against natalizumab. *Neurology* 2011; 76: 759–60.
 43. Cristiano LM, Bozic C, Bloomgren G, Kooijmans-Coutinho M. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy registry. *Multiple Sclerosis Journal* 2010; 16 (suppl 10): S294 (abstr P840).
 44. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *The Annual Review of Medicine* 2010; 61: 35–47.
 45. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *Journal of Medical Virology* 2003; 71: 115–23.
 46. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Annals of Neurology* 2006; 59: 743–7.
 47. Killestein J, Vennegoor A, Stribjjs EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *The Annals of Neurology* 2010; 68: 392–5.
 48. Sandrock A, Hotermans C, Richman S, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in MS patients: Role of prior immunosuppressant use, natalizumab- treatment duration and anti-JCV antibody status. Presented at 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 9–16 April, 2011. Honolulu, Hawaii P03.248.
 49. Clifford DB, DeLuca A, DeLuca A, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 438–46.
 50. Goelz SE, Gorelik L, Subramanyam M. Assay design and sample collection can affect anti-John Cunningham virus antibody detection. *Annals of Neurology* 2011; 69: 429–31.
 51. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; 76: 1697–704.
 52. Fox R, Kappos L, Cree B, et al. Effects of a 24 week natalizumab treatment interruption on clinical and radiological parameters of multiple sclerosis disease activity: the RESTORE study. Presented atECTRIMS Amsterdam 2011.
 53. Berger JR, Centonze D, Comi G, et al. Considerations on discontinuing natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *The Annals of Neurology* 2010; 68: 409–11.

L. Aleknaitė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys, V. Budrys

TREATMENT OF AGGRESSIVE RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS WITH NATALIZUMAB

Summary

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. It is usually progressive and causes irreversible damage to the central nervous system leading to life long neurological disability. A relapsing remitting form of the disease occurs initially in 85–90% patients. However, secondary progressive course of multiple sclerosis develops within 10–15 years in most cases. This article reviews the treatment of multiple sclerosis with monoclonal antibody natalizumab. Clinical trials provided A level evidence of natalizumab efficacy for treatment of relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Natalizumab significantly reduces annual relapse rate and progression of disability as well as development of new demyelinating and contrast enhancing lesions of the central nervous system. Natalizumab is well tolerated, serious side effects are rare. Patients on natalizumab treatment fall into higher risk category for progressive multifocal leukoencephalopathy which is an opportunistic infectious disease of the central nervous system. The article provides recommendations and algorithms for stratifying the individual risk of progressive multifocal leukoencephalopathy and further patients' monitoring aiming to reduce the frequency and consequences of this complication. There is also a review of patients treated with natalizumab in Lithuania, Vilnius University Hospitals Santariskiu klinikos Centre of Neurology.

Keywords: multiple sclerosis, relapsing remitting course, treatment of multiple sclerosis, disease modifying treatment, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy.