

## Διλήμματα Σχετικά με την Αντιμετώπιση των Ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση

Δ. Ράλλης, Α. Ρουσσοπούλου, Α. Σκαφίδα, Σ. Καλαϊτζάκη, Σ. Κατσουλάκου

Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):13-17)

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αύξηση των θεραπευτικών επιλογών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) θέτει συχνά των νευρολόγο μπροστά σε διλήμματα σχετικά με την επιλογή της καταλληλότερης φαρμακευτικής αγωγής. Η μακροχρόνια εμπειρία και το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας της ιντερφερόνης-β και της οξικής γλατιραμέρης τις καθιστά πρώτη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου και της πρωτοδιαγνωσθείσας διαλείπουσας υποτροπιάζουσας ΠΣ. Η χορήγησή τους έχει ως αποτέλεσμα την αναχαίτιση των υποτροπών της νόσου και τη μείωση του φορτίου των βλαβών στην T2-ακολουθία αλλά και του αριθμού των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία. Η επίδραση της ιντερφερόνης-β στην εξέλιξη της αναπηρίας των ασθενών και το βαθμό έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών αποτελεί έως σήμερα αντικείμενο έρευνας. Το natalizumab και η φιγκολιμόδη ως και η μιτοξανδρόνη σε ανθεκτικές περιπτώσεις χαρακτηρίζονται θεραπείες δεύτερης γραμμής για την ΠΣ. Το μονοκλωνικό αντίσωμα natalizumab χορηγείται με καλά αποτελέσματα όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου. Ωστόσο σε όλο το διάστημα της θεραπείας απαιτούνται τακτικοί επανέλεγχοι για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού JC λόγω του αυξημένου κινδύνου για την εκδήλωση PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy). Η φιγκολιμόδη αποτελεί την πρώτη εγκεκριμένη ανοσοτροποποιητική θεραπεία, λαμβανόμενη από του στόματος με ικανοποιητικά μέχρι στιγμής αποτελέσματα. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη εστιάζοντας στις ανεπιθύμητες ενέργειες της φιγκολιμόδης. Οι κυριότερες αφορούν σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, οφθαλμολογικές επιπλοκές, λοιμώξεις, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και λεμφοπενία. Τέλος η φαμπριδίνη και ο παράγοντας BG-12 έχουν πρόσφατα προστεθεί στη φαρέτρα των θεραπευτικών επιλογών της ΠΣ. Η πλήρης αξιολόγηση της δράσης τους αναμένεται μέσα στα επόμενα έτη.

**Λέξεις Ευρητηρίου:** πολλαπλή σκλήρυνση, ανοσοτροποποιητική θεραπεία, ιντερφερόνη-β, οξική γλατιραμέρη, natalizumab, φιγκολιμόδη.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί σύνθετη διαδικασία κατά την οποία ο νευρολόγος καλείται να σταθμίσει διάφορες παραμέτρους όπως την κλινική πορεία της εκάστοτε περίπτωσης, τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την θεραπευτική της νόσου αλλά και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Ο αυξανόμενος αριθμός των θεραπευτικών επιλογών συχνά θέτει διλήμματα σε ιατρούς και ασθενείς όσον αφορά την επιλογή της κατάλληλης αγωγής.

Οι ιντερφερόνες βήτα (ΙΝΦβ) και η οξική γλατιραμέρη αποτέλεσαν την θεραπεία πρώτης γραμμής της υποτροπιάζουσας ΠΣ για σχεδόν είκοσι έτη. Η αποτελεσματικότητά τους με βάση μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες χαρακτηρίζεται από ελάττωση του αριθμού των υποτροπών κατά ένα τρίτο περίπου, μείωση του φορτίου των βλαβών στην T2-ακολουθία και του αριθμού των βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία (MRI)[1-3]. Η μακρόχρονη εμπειρία από την χρήση των ΙΝΦβ

δεν επιφύλασσε εκπλήξεις όσον αφορά την ασφάλεια τους, πλην των γνωστών παρενεργειών όπως της γριπώδους συνδρομής, των τοπικών δερματικών αντιδράσεων, της λευκοπενίας και της αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Ωστόσο αρκετοί εκφράζουν τις επιφυλάξεις τους σχετικά με το αν η πολύχρονη θεραπεία με ΙΝΦβ αναχαιτίζει σε αξιολογικό βαθμό την εξέλιξη της αναπηρίας των ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη οι Tremlett et al μελέτησαν τη χρονική διάρκεια μέχρι η βαθμολογία στην κλίμακα αναπηρίας EDSS να είναι σταθερά ίση με 6 σε ασθενείς που λάμβαναν ΙΝΦβ συγκριτικά με ασθενείς που παρέμειναν χωρίς θεραπεία[4]. Από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Ετερογένεια απόψεων παρατηρείται σχετικά με την αντιμετώπιση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου (ΚΜΣ), δηλαδή της πρώτης κλινικής εκδήλωσης απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες η χορήγηση ΙΝΦβ ή οξικής

γλατιραμέρης μετά από το πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο επιμηκύνει τον χρόνο μετάπτωσης της νόσου σε βεβαία ΠΣ με αντίστοιχη βελτίωση των απεικονιστικών δεικτών στην MRI[5-7]. Οι υποστηρικτές της πρώιμης έναρξης θεραπείας τονίζουν πως οι ανοσοτροποποιητικές θεραπείες είναι περισσότερο αποτελεσματικές στην πρώτη φάση της νόσου όταν προεξάρχουν φλεγμονώδεις διεργασίες στο ΚΝΣ[8]. Η προσπάθεια πρόληψης της εμφάνισης συσσωρευμένων υποτροπών στο αρχικό στάδιο της ΠΣ έχει ως στόχο την αποτροπή του ποσοδότησης της γενικευμένης νευροεκφύλισης η οποία εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια ως δευτερογενής προϊούσα νόσος για την οποία δεν υπάρχει ακόμη αποτελεσματική θεραπεία. Η ανάγκη πρώιμης θεραπείας τεκμηριώνεται από μελέτες βιοψιών εγκεφάλου από ασθενείς στο αρχικό στάδιο ΠΣ όπου επιβεβαιώθηκε η παρουσία έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης[9]. Η λήψη της απόφασης για έναρξη πρώιμης θεραπείας μετά από ΚΜΣ επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες όπως την βαρύτητα του αρχικού επεισοδίου και τον βαθμό ανάρρωσης, τα ευρήματα της MRI και τις επιθυμίες του ασθενούς. Αναμφισβήτητη η MRI παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της πρόγνωσης και της περαιτέρω αντιμετώπισης, ιδιαίτερα μετά την αναθεώρηση των κριτηρίων McDonald η οποία επιτρέπει η διάγνωση κλινικά βέβαιης ΠΣ (ΚΒΠΣ) με βάση τον πρώτο απεικονιστικό έλεγχο[10]. Σε παλαιότερη μελέτη είχε διαπιστωθεί πως η παρουσία ευρημάτων στην πρώτη MRI μετά από κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης ΚΒΠΣ ο οποίος προσεγγίζει το 90%[11]. Η βιβλιογραφία σχετικά με την ευεργετική επίδραση της πρώιμης θεραπείας στους ασθενείς με ΠΣ εμπλουτίζεται συνεχώς με μελέτες οι οποίες επικεντρώνονται και σε άλλες παραμέτρους της νόσου πλην του χρόνου μετάπτωσης σε ΚΒΠΣ όπως η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών[12]. Παρόσο σημαντικούς αριθμούς ιατρών και ασθενών παραμένουν επιφυλακτικοί όσον αφορά την έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής μετά από το πρώτο κλινικό επεισόδιο που πιθανώς να αντιπροσωπεύει απομυελινωτική νόσο. Αυτό αποδίδεται σε σημαντικό βαθμό στην αδυναμία αναγνώρισης των ασθενών οι οποίοι πρόκειται να έχουν καλοήγη πορεία με βάση αντικειμενικά κριτήρια. Επίσης ορισμένοι νευρολόγοι εμφανίζονται σκεπτικοί όσον αφορά το όφελος της πρώιμης θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη ότι πέρα από την μείωση των υποτροπών και την βελτίωση των απεικονιστικών δεικτών δεν έχει αποδειχθεί σε ικανοποιητικό βαθμό ευεργετική επίδραση στην επιβράδυνση της αναπηρίας των ασθενών[13,14]. Σε κάθε περίπτωση η πρώιμη έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής θα πρέπει να αποτελέσει πεδίο εκτεταμένης συζήτησης μεταξύ ιατρού και ασθενούς, όπου η κοινή απόφαση θα αποτελεί την συνισταμένη των κλινικών δεδομένων, του προσδοκώμενου οφέλους και των αναγκών του ασθενούς.

Οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη συνεχίζουν να αποτελούν την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας ΠΣ. Σε αποτυχία της θεραπείας χρησιμοποιούνται φάρμακα δεύτερης γραμμής όπως το natalizumab, η φινγκολιμόδη και σε ανθεκτικές περιπτώσεις η μιτοξανδρόνη. Ο προσδιορισμός της επιτυχίας ενός φαρμάκου δεν είναι πάντα εύκολος. Συχνά στην κλινική πορεία ασθενών με ΠΣ εμφανίζονται ώσεις με ήπια συμπτώματα ή είναι δυνατό να παρατηρηθεί μικρή αύξηση του αριθμού των βλαβών στην MRI αβέβαιης σημασίας. Ασφαλέστερο κριτήριο αποτελεί η επιδείνωση της αναπηρίας των ασθενών. Μελέτη έδειξε πως σταθερή αύξηση της βαθμολογίας στην κλίμακα αναπηρίας EDSS κατά ένα ή περισσότερους βαθμούς στα δύο πρώτα χρόνια θεραπείας με ΙΝΦβ αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη[15]. Το natalizumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα μέσω ανταγωνισμού της α4-integrin και εμποδίζει την προσκόλληση των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο φλεγμαίνον αγγειακό ενδοθήλιο. Τα αποτελέσματα της πιλοτικής κλινικής μελέτης έδειξαν πως το natalizumab ελαττώνει το αριθμό υποτροπών κατά 68% στα 2 έτη, ενώ επίσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο επιδείνωσης της αναπηρίας και την εμφάνιση νέων βλαβών στην MRI[16]. Πρόσφατα δόθηκαν στην δημοσιότητα εκτενή στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση περιστατικών προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) από τον ιό JC[17]. Συνολικά αναφέρονται 212 περιπτώσεις PML από 99,571 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν natalizumab. Ως σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης PML καθορίστηκαν η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC στον ορό των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας, η διάρκεια χορήγησης μεγαλύτερη των 12 μηνών και το ιστορικό λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Σημειώνεται πως η απουσία αντισωμάτων έναντι του ιού JC στην έναρξη της θεραπείας καθιστά ελάχιστα πιθανή την εμφάνιση PML κατά το πρώτο έτος θεραπείας. Ωστόσο μετά τους 12 μήνες θεραπείας παρατηρείται ενεργοποίηση του ιού σε μεγάλο ποσοστό ασθενών λόγω μεταβολών σε εξειδικευμένους μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας [18]. Ως αποτέλεσμα αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης PML. Η φινγκολιμόδη αποτέλεσε την πρώτη εγκεκριμένη ανοσοτροποποιητική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση, η οποία λαμβάνεται από του στόματος. Αναστέλλει την ενεργοποίηση των υποδοχέων S1P1 στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων παρεμποδίζοντας έτσι την έξοδο τους από τους λεμφαδένες προς την συστηματική κυκλοφορία[19]. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών διαπιστώθηκε πως η φινγκολιμόδη σε δόσολογία 0.5mg ημερησίως ελαττώνει τον ετήσιο αριθμό υποτροπών κατά 54%, ενώ επίσης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο επιδείνωσης της αναπηρίας[20]. Στην MRI διαπιστώθηκε μικρό-

τερος αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην T1 ακολουθία μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και επίσης λιγότερες βλάβες στην T2 ακολουθία. Η φινγκολιμόδη είναι λιπόφιλη, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό[21] και επιδρά στους υποδοχείς S1P1 που ευρίσκονται σε κύτταρα του εγκεφαλικού παρεγχύματος, όπως ολιγοδενδροκύτταρα, αστροκύτταρα και νευρώνες. Λόγω των ανωτέρω θεωρείται πιθανό η φινγκολιμόδη να ασκεί και νευροπροστατευτικό ή επιδιορθωτικό ρόλο[22].

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της φινγκολιμόδης αφορούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, οφθαλμολογικές επιπλοκές, λοιμώξεις, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και λεμφοπενία. Συγκεκριμένα συχνή είναι η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού ιδιαίτερα κατά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου, η οποία πιθανότατα αντανάκλα τη δράση του φαρμάκου στους S1P υποδοχείς του μυοκαρδίου[23]. Εμφανίζεται συνήθως μία ώρα μετά από τη λήψη του φαρμάκου και μειοδοποιείται ύστερα 3-4 ώρες. Στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση των 0.5mg η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως δεν ξεπερνούσε τους 8 παλμούς/λεπτό. Οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού είναι δόσοεξαρτώμενες, συνήθως δεν προκαλούν κλινικά συμπτώματα και αμβλύνονται μετά την παρέλευση 6 ωρών από την χορήγηση του φαρμάκου. Η εμφάνιση παρατεταμένης βραδυκαρδίας δεν είναι συχνή, ωστόσο όταν παρατηρείται απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς[24]. Σπανιότερα παρατηρείται πρώτου και δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ενώ έχει παρατηρηθεί και μικρού βαθμού αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Λόγω των ανωτέρω συνίσταται στενή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού κατά την πρώτη λήψη της φινγκολιμόδης.

Στις κλινικές μελέτες της χορήγησης φινγκολιμόδης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας, συνήθως κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες, η οποία αποδράμει με τη διακοπή του φαρμάκου στους περισσότερους ασθενείς. Η εμφάνιση λοιμώξεων δεν ήταν στατιστικά συχνότερη στην ομάδα που έλαβε φινγκολιμόδη. Ωστόσο δύο ασθενείς απεβίωσαν λόγω βαρείας λοίμωξης του ΚΝΣ από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα[25] και από ερπητική εγκεφαλίτιδα αντίστοιχα. Αμφότεροι ασθενείς λάμβαναν κορτικοστεροειδή λόγω υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης και ο ρόλος της φινγκολιμόδης είναι αβέβαιος.

Στην μελέτη TRANSFORMS[25] παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών του δέρματος και του μαστού στους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φινγκολιμόδη σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγούνταν ιντερφερόνη β-1α. Απαιτείται μελέτη σε βάθος χρόνου με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να αξιολογηθεί πιθανή συσχέτιση της φινγκολιμόδης με ανάπτυξη

νεοπλασιών. Τέλος λόγω του μηχανισμού δράσης της φινγκολιμόδης στον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων η οποία κατά μέσο όρο φτάνει το 73%, ενώ αρκετά συχνή είναι και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων στις περισσότερες περιπτώσεις χωρίς να ξεπερνά το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.

Η φαμπριδίνη (4-αμινοπυριδίνη) δεν αποτελεί ανοσοτροποποιητικό παράγοντα αλλά βελτιώνει την αγωγιμότητα των προσβεβλημένων νευρώνων μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου[26]. Σε μελέτες διαπιστώθηκε πως η φαμπριδίνη δρα ευεργετικά στην κινητικότητα των ασθενών και αυξάνει την ταχύτητα βάδισης στο 25% των περιπτώσεων[27]. Η δράση της φαμπριδίνης θεωρείται πιθανό να μειώνει τον ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων οπότε συνιστάται η αποφυγή της χορήγησης της σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Στην μεγαλύτερη κλινική μελέτη του φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο μία περίπτωση εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε ασθενή με σήψη λόγω λοίμωξης αναπνευστικού, ωστόσο θεωρήθηκε πιθανή η συσχέτιση με τη φαμπριδίνη. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης 3 όσον αφορά τη χορήγηση του παράγοντα BG-12 (διμεθυλοφουμαρικό) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ[28]. Από τους ερευνητές αναφέρεται μείωση των υποτροπών κατά το ήμισυ ως και ελαττωμένο κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας και εμφάνιση μικρότερου αριθμού βλαβών στην MRI. Το διμέθυλοφουμαρικό ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση ενώ επίσης ευοδώνει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων[29]. Άλλοι παράγοντες που αξιολογούνται για τη θεραπευτική τους δράση στην ΠΣ είναι το anti-CD25 μονοκλωνικό αντίσωμα Daclizumab, η περιφλουνομίδη, τα οιστρογόνα, ενώ σημαντική ερευνητική δραστηριότητα παρατηρείται στο πεδίο της μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων. Συμπερασματικά λόγω της αύξησης των θεραπευτικών επιλογών στην ΠΣ, ο νευρολόγος συχνά βρίσκεται σε διλήμματα σχετικά με την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη τη μακρόχρονη εμπειρία των περασμένων ετών και το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας, οι ιντερφερόνες β αποτελούν την πρώτη επιλογή στις περιπτώσεις του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου και την πρωτοδιαγνωσθείσας ΠΣ. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, η οποία πιστοποιείται κυρίως με εμφάνιση μη αναστρέψιμης σημειολογίας, οι κυριότερες θεραπευτικές επιλογές είναι το natalizumab και η φινγκολιμόδη. Η τελική απόφαση εξάγεται με βάση εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και το αποτέλεσμα του ελέγχου των αντισώματων έναντι του ιού JC θεωρείται μείζονος σημασίας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285-94.
2. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
3. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
4. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Gustafson P, Petkau J, Tremlett H. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2012 Jul 18;308(3):247-56.
5. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898-904.
6. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
7. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1503-1511.
8. Freedman MS. Do not treat from CIS onset: evaluate disease course and prognosis first--no (treat!). *Mult Scler*. 2012 Apr;18(4):394-5.
9. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 365: 2188-2197.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinstenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
11. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):158-64.
12. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Pleimes D, Lanius V, Pohl C, Kappos L, Sandbrink R. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Apr 4.
13. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):987-97.
14. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol*. 2012 Feb;69(2):183-90.
15. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):344-52.
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
17. Mancini N, Clementi M, Burioni R. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):871-2.
18. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, Stein MC, Viscidi RP, Ngo LH, Korolnik IJ. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1067-74.
19. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, Allende ML, Proia RL, Cyster JG. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004 Jan 22;427(6972):355-60.
20. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabrese P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
21. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, Reuschel R, Beerli C, Schwartz M, Billich A. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Nov;323(2):469-75.
22. Kipp M, Amor S. FTY720 on the way from the base camp to the summit of the mountain: relevance for remyelination. *Mult Scler*. 2012 Mar;18(3):258-63.
23. Koyrakh L, Roman MI, Brinkmann V, Wickman K. The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):529-36.

24. Faber H, Fischer HJ, Weber F. Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. *Mult Scler*. 2012 Jun 22.
25. Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. Cohen JA, *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
26. Judge SI, Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther*. 2006 Jul;111(1):224-59.
27. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):732-8.
28. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
29. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, Zeng W, Hronowsky X, Buko A, Chollate S, Ellrichmann G, Brück W, Dawson K, Goelz S, Wiese S, Scannevin RH, Lukashev M, Gold R. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Mar;134(Pt 3):678-92.

---

**Review****Therapeutical dilemmas in patients with multiple sclerosis****D. Rallis, A.Roussopoulou, A. Skafida, S.Kalaitzaki, S. Katsoulakou**

Department of Neurology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

**(Scientific Chronicles 2013;18(1):13-17)****ABSTRACT**

The therapeutic armamentarium in Multiple Sclerosis (MS) has increased considerably during the past years. Neurologists often face dilemmas in their effort to select the proper therapeutic agent. Considering the long-lasting experience and well-established profile of safety, interferon- $\beta$  is thought to be the first choice of treatment for clinically isolated syndrome and first-diagnosed relapsing MS. The administration of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate has been proven to reduce disease relapses and lesion load in MRI T2-images as well as the number of enhancing lesions after gadolinium administration. The effect of interferon- $\beta$  in disability progression and cognitive impairment is still under debate. Natalizumab, fingolimod and in resistant cases mitoxantrone are considered second line treatments for MS. The administration of the monoclonic antibody natalizumab has been used for several years with satisfactory results. However regular tests for detection of antibodies against virus JC are required during treatment due to the increased incidence of PML. Fingolimod is the first approved oral disease-modifying agent. Recent clinical trials focus on the side effects of fingolimod. The most common are heart rate disorders, ophthalmologic complications, infections, liver enzyme elevation and lymphopenia. Finally fampridine and BG-12 are recent additions in the therapeutic choices of MS. Further use of these agents in the future will determine their efficacy and safety.

**Keywords:** multiple sclerosis, immunomodulation therapy, interferon- $\beta$ , glatiramer acetate, natalizumab, fingolimod.

---