ОБЗОР / REVIEW

СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ МОДИФИЦИРАЩО ХОДА НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА

РЕЗЮМЕ

СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ МОДИФИЦИРАЩО ХОДА НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА

Ив. Миланов

Медицински Университет София
УМБАЛНП „Св. Наум“ София

Множествената склероза е автоимунно заболяване, което води до инвалидизация на млади хора. Съвременната медицина разполага от над 20 години с лечение, модифициращо хода на заболяването. Понастоящем се прилагат над 12 медикамента с различен механизъм на действие и странични ефекти. Първите одобрени медикаменти са интерферони бета (IFN ß-1b и ß-1a). Страничните ефекти най-често са свързани с кожни реакции и грипоподобни симптоми. Glatiramer acetate е също един от първите медикаменти и предизвиква предимно локални кожни реакции. Може да се прилага по време на бременност и кърмене.

Моноклоналните антитела natalizumab, alemtuzumab и ocrelizumab предизвикват реакции свързани с инфузиите, автоимунни усложнения, инфекции и в някои случаи прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия. Рискът от възникване на малигнени процеси може да бъде повишен. По време на бременност и кърмене тези медикаменти не се прилагат.

Пероралните медикаменти fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate и cladribine имат различен механизъм на действие, но могат да предизвикат инфекции и малигнени процеси. По време на бременност и кърмене лечението не може да се продължи.

В заключение през последните години терапев-

ABSTRACT

SIDE EFFECTS OF DISEASE MODIFYING TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

I. Milanov

University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Medical University, Sofia

Multiple sclerosis is an autoimmune disease that causes disability in young persons. The modern medicine has more than 20 years of experience with disease modifying drugs. Currently more than 12 drugs with different mechanism of action and side effects are used. The first approved drugs – beta-interferons (IFN ß-1b и ß-1a) have fewer side effects, mainly skin reactions and flu-like symptoms. Glatiramer acetate is also one of the first used drugs and the side effects are mainly skin reactions. The drug may be used during pregnancy and breastfeeding.

The monoclonal antibodies natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab have adverse reactions connected with the infusions, autoimmune complications, infections and in some cases progressive multifocal leukoencephalopathy. The risk for malignancy is increased. The drugs are not used during pregnancy and breastfeeding.

The oral drugs fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate and cladribine have different mechanism of action, but may cause infections and malignancies. The drugs are not used during pregnancy and breastfeeding.

In conclusion the therapeutic options for multiple sclerosis patients have been progressively increasing during the last years. It is important that the most propriate drug for any particular patient is find, having in mind the side effects also. The side effects of ß interferons and

тичните опции при пациенти с множествена склероза се разширяват. Важно е да се намери правилният медикамент за всеки индивидуален пациент, като се вземат предвид и страничните ефекти. Докато страничните ефекти на интерферон ß медикаментите и glatiramer acetate са добре известни, рисковете свързани с по-новите медикаменти не са напълно изяснени. От друга страна някои от новите медикаменти надминават по ефективност по-старите, което изправя лекуващия лекар пред дилема. При пациенти с по-ниска активност на заболяването може би е по-добре да се започне лечение с медикаменти, които имат по-малко сериозни странични ефекти. При активиране на заболяването може да се премине към пациенти с по-сериозни потенциални странични ефекти. Важен фактор е желанието на младите жени да забременеят и да имат деца, което трябва да се има предвид. В този момент само един от медикаментите (glatiramer acetate) може да се приема по време на бременност.

Ключови думи: бременност, лечение, множествена склероза странични ефекти

glatiramer acetate are well known, but the risks connected with the newer drugs are not entirely clear. However, some of the new drugs are more effective that the old ones, that faces a dilemma for the treating physician. Patients with lower drug activity is probably better to be treated at the onset of the disease with drugs with lower serious side effects. After activation of the disease the treatment may be changed to drugs with more potential side effects. The willing for pregnancy and having a child is important for the young women, and should be have in mind. In this moment there is only one drug (glatiramer acetate) that may be used during pregnancy.

Key words: pregnancy, side effects, treatment, multiple sclerosis

Множествената склероза е имунно медиирано невродегенеративно възпалително заболяване, засягащо предимно млади хора, по-често жени (73). В хода на заболяването се натрупва прогресивно неврологичен дефицит, който води до инвалидизация.

Преди повече от 20 години е одобрено първото лечение, модифициращо хода на заболяването – интерферон бета. Понастоящем разполагаме с над 12 медикамента модифициращи хода на заболяването. Тези медикаменти имат различни механизми на действие, ефективност и странични ефекти (73). При всеки пациент е необходимо да се прецени внимателно балансът между ефективността и страничните ефекти на медикамента, който се прилага.

Интерферон beta (IFN) под формата на IFN ß-1b или ß-1a е първият одобрен медикамент, модифициращ хода на заболяването. Има четири различни медикамента – Avonex®, Betaferon®/Extavia®, Plegridy® и Rebif®. Всички се инжектират през ден или три пъти седмично подкожно, един път седмично мускулно или на 3 седмици подкожно. Механизмите на действие са свързани с намалена активация на Т клетките, повишени противовъзпалителни и намалени провъзпалителни цитокини (21, 37, 44).

Страничните ефекти най-често са свързани с кожни реакции, особено при по-често инжектиране и при прилагане на по-високи дози (73). Медикаментите, които се прилагат често, но в по-ниски дози дават по-леки странични реакции. Пегилираният IFN Plegridy® се прилага на две седмици подкожно и има по-малко странични реакции, както и Avonex®, който се прилага седмично мускулно. Болката в мястото на инжектиране зависи от това дали инжектирането е подкожно или мускулно. Кожните реакции включват еритема,

прурит, инфекции и некроза. Може да възникне и локално нарушение на пигментацията (13). Пациентите трябва да бъдат обучени на правилна инжекционна техника, със смяна на мястото на инжектиране, за да се намалят кожните реакции. При необходимост се преминава към медикаменти с по-рядко приложение (86).

Грипоподобните странични симптоми също се срещат често. Включват миалгия, артралгия, втрисане, главоболие и астения. Симптомите се повлияват от аналгетици и антипиретици.

INF ß е имуногенен и може да предизвика алергични реакции, което налага спиране на приложението. При 30% от пациентите може да се повишат чернодробните ензими през първия месец от лечението. Може да настъпи тежка чернодробна увреда. Поради тази причина предшестваща чернодробна увреда е противопоказание за лечение с INF ß. Трябва да се избягва едновременният прием на хепатотоксични медикаменти (23, 64). Чести странични ефекти са автоимунни увреждания на щитовидната жлеза и хипотиреоидизъм, които настъпват известно време след лечението. Това налага периодични лабораторни изследвания по време на лечението (11, 22, 23). Могат да възникнат левкопения, лимфоцитопения, анемия и неутропения (33).

Неутрализиращи антитела възникват по-често при медикаменти, които се прилагат по-често (Betaferon® и Rebif®). Клинично появата на антитела се проявява с прогресия на заболяването, въпреки лечението и налага промяна в лечението (4, 66, 86). Много рядко може да възникнат инфекции на уринарния тракт.

Лечението с INF ß би могло да се продължи при забременяване при агресивните форми на заболяването, при внимателна преценка на съотношението полза/риск, но не се продължава по време на кърменето (73).

Glatiramer acetate (GA, Copaxone®) се прилага подкожно всеки ден или 3 пъти седмично. Представлява полимер на аминокиселини, който повишава противовъзпалителните цитокини.

Страничните ефекти са свързани със зачервяване, палпитации, болки в гърдите, уртикария и диспнея. Могат да възникнат локални кожни реакции с липоатрофия, което налага обучение за инжектиране в различни участъци на тялото. В някои случаи може да има хепатотоксичност (2, 50, 58, 81). Рядко има инфекции на горния дихателен тракт и уринарни инфекции (26).

Медикаментът може да се прилага по време на бременност и кърмене.

Natalizumab (Tysabri®) е хуманизирано моноклонално антитяло, което не допуска навлизане на лимфоцитите в централната нервна система (24).

Страничните ефекти свързани с инфузията са хипотония и зачервяване, рядко анафилаксия (40). Могат да възникнат главоболие, умора, артралгия, болка, болки в крайниците, абдоминален дискомфорт, обриви, повишени чернодробни ензими и хепатотоксичност (67, 75).

Най-сериозният страничен ефект е PML (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия), особено при серопозитивни за JC вирус пациенти, лечение над 2 години и предхождащо имуносупресивно лечение (9, 47, 52, 95). PML, както и множествената склероза е демиелинизиращо заболяване. JC вирусът заразява хората в детска възраст и се установява при 2 от всеки 3 възрастни хора. Вирусът не може типично да засегне невроните в централната нервна система. При имуносупресирани пациенти възниква реактивация и мутация и вирусът засяга глиалните клетки, с последваща демиелинизация и невродегенерация (60). PML се развива при пациенти със СПИН, както и при прием на други медикаменти (fingolimod, dimethylfumarate), намаляващи имунната реактивност (48, 60). След 12 месечно лечение на негативни за JCV антитела

пациенти е необходимо изследване за антитела на всеки 6 месеца и МРТ на всеки 12 месеца за установяване на ранни типични PML лезии. Лезиите засягат фронталния и париеталния лоб. Засяга се сивото и бяло мозъчно вещество (89). При установяване на съмнителни МРТ лезии е необходимо потвърждение чрез PCR за JC вирус в ликвора (5). При съмнение за PML лечението с natalizumab се прекратява незабавно. Започва се плазмафереза (85), въпреки че нейната ефективност не е сигурна (51, 82). Започва се лечение с кортикостероиди за да се предотврати имунния реконструктивен възпалителен синдром (IRIS). Няма известно лечение за PML, известен ефект има прилагането на mefloquine и mirtazapine (39, 49, 72, 74, 93).

Друг страничен ефект, свързан с JC вируса е невронопатията на грануларните клетки (GCN). Клинично протича с прогресиращи малкомозъчни симптоми и МРТ данни за малкомозъчна атрофия и може да бъде част от PML (76, 90).

Други сериозни странични ефекти са пневмония, инфекции на уринарния тракт, гастроентерит, криптоспоридна диария, остеомиелит, синуит, апендицит и криптококов менингит (35, 67, 83).

Natalizumab не бива да се използва по време на бременност и кърмене (73).

Fingolimod (Gilenya®) е агонист на sphingosine-1-phosphate (S1P) рецептора и модулира неговите ефекти, което води до невъзможност на имунните клетки да напуснат лимфоидните тъкани, да навлязат в централната нервна система и да участват в автоимунните реакции. Siponimod и ponesimod са по-нови медикаменти, таргетиращи същите рецептори (19).

Страничните ефекти са свързани с брадикардия 6-20 часа след първия прием. Поради възможни фатални сърдечни усложнения е необходимо поне 6 часа ЕКГ мониториране преди приема на медикамента, както и след това, измерване на пулса и кръвното налягане. Медикаментът е противопоказан при пациенти със сърдечни заболявания, включително миокарден инфаркт, нестабилна angina pectoris, атриовентрикуларен блок тип Mobitz II или III, преходна исхемична атака, инсулт, декомпенсирана сърдечна недостатъчност и удължен QT интервал (14, 41, 43, 55). Страничните ефекти са свързани с преходно повишаване на кръвното налягане (3-5 mmHg), повишени чернодробни ензими, главоболие, умора и макулна едема (14, 17, 41, 43, 55, 80).

Siponimod и ponesimod са S1P рецепторни модулатори, по-селективни fingolimod, но също имат ефект върху сърдечната честота и сходни странични ефекти (80).

В началото след започване на лечението с fingolimod могат да възникнат туморовидни лезии, поради неясни причини (46, 65, 87).

Могат да възникнат лимфопения и левкопения с повишен риск от инфекции (назофарингит, herpes zoster, грип, синузит и криптококови инфекции (1, 27, 34, 77, 88). Може да възникне и PML при пациенти с или без предходно лечение с natalizumab (6, 20, 79, 92, 94). Преди започване на лечение с fingolimod трябва да се изследват антитела срещу varicella-zoster вирус, защото поради редуцирания антивирусен Т-клетъчен отговор има риск от инфекция (3, 68, 70). При липса на антитела трябва да се извърши ваксинация преди започване на лечението (92). При развитие на инфекция се прилага лечение с famciclovir (500 mg 3 пъти дневно за 7 дни) или valacyclovir (1000 mg 3 пъти дневно за 7 дни). При развитие на миелит или енцефалит се прилага acyclovir интравенозно (10 mg/kg 3 пъти дневно за 7-10 дни).

Повишен е риска от развитие на малигненості – кожни карциноми (базално клетъчни карциноми, меланоми, сквамозно клетъчни кожни карциноми), карциноми на гърдата и овариални епителни карциноми (63).

По време на бременност и кърмене лечението трябва да се преустанови (73).

Teriflunomide (Aubagio®) се прилага еднократно дневно перорално в доза 14 mg (73). Блокира dihydroorotate дехидрогеназата, която е есенциална за синтеза на пиримидин. Намалява броя на В и Т клетките (12, 29). Подобни са ефектите и върху синтеза на NF-KB (10).

Преди започване на лечението трябва да се изключат бременност, тежко чернодробно увреждане и латентна туберкулоза (73). По време на лечението регулярно трябва да се мониторират белите кръвни клетки, поради имуносупресивният ефект на медикамента (18, 62). Страничните ефекти са свързани с изтъняване на косата, повишено кръвно налягане, умора, диария, сетивни нарушения, повишени чернодробни ензими и бъбречни нарушения. Поради намаляване на нивата на Т и В клетките могат да възникнат инфекции, поради което медикамента не се препоръчва при пациенти с тежък имунен дефицит (12). Могат да възникнат грип, инфекции на горните дихателни пътища, туберкулоза, Klebsiella пневмония, вирусен гастроентерит и синузит (73).

Не е повишен рискът от развитие на малигнени процеси, но поради това, че медикаментът е имуносупресор, тази възможност, както и потенциалното развитие на лимфопролиферативни заболявания трябва да се има предвид (73).

Преди започване на лечение трябва да се изключи бременност, поради тератогенния потенциал на медикамента. При възникване на бременност по време на лечение трябва да се приложи процедура за ускорено елиминиране на медикамента. При мъже също трябва да се има предвид тератогенния ефект до 2 години след проведено лечение. Медикаментът се екскретира в майчиното мляко и не може да се прилага при кърмене (72, 73).

Alemtuzumab (Lemtrada®) е хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва с CD52 антигена върху повърхността на различни видове левкоцити (зрели лимфоцити, моноцити и гранулоцити). Това води до апоптоза и цитолиза, с изчерпване на В и Т клетките. При възстановяването на имунните клетки доминират регулаторните клетки, които ребалансират имунната система (7, 59, 72, 91). Медикаментът се прилага под формата на инфузия в продължение на 5 последователни дни през първата година и в продължение на 3 дни през втората година.

Реакциите свързани с инфузиите са чести (при 90%), поради освобождаване на цитокини. Най-често възникват главоболие, обриви, пирексия, гадене, уртикария, прурити и инсомния. По-рядко има сърдечни странични ефекти (предсърдни фибрилации), умора, втрисане, дискомфорт в гърдите, диспнея и анафилактични реакции (15, 16). Поради това се прави премедикация с 1000 mg кортикостероид 3 дни, антихистамини и антипиретици.

Могат да възникнат автоимунни реакции, засягащи щитовидната жлеза (15, 16). При 30% от пациентите възниква автоимунен тироидит (40). Могат да възникнат дерматологични, бъбречни (гломерулонефрит) и хематологични (тромбоцитопенична пурпура) усложнения. Автоимунните нарушения най-често настъпват до 18 месеца от началото на лечението.

Преди започване на лечението трябва да бъдат завършени всички необходими имунизации. При пациенти негативни за антитела към varicella-zoster вирус трябва да се направи ваксинация 6 седмици преди започване на лечението. По време на лечението да се избягва прилагане на атенюирани ваксини. Могат да възникнат инфекции на уринарния тракт, на горните дихателни пътища, синузит, грип, herpes simplex, бронхит, пневмония, апендицит, гастроентерит, herpes zoster, listeria и nocardia (15, 16, 38, 69, 71, 78).

Рискът от развитие на малигнени процеси,

включително карцином на щитовидната жлеза и базалноклетъчен карцином е повишен (15, 16, 63).

По време на бременност и кърмене медикаментът не се прилага (73).

Dimethyl fumarate (Tecfidera®) се приема перорално два пъти дневно. Оказва антипролиферативен ефект, потиска проинфламаторните пътища и има невропротективен ефект поради активиране на Nrf2 пътя (56, 57).

Страничните ефекти са свързани със зачервяване при 40% от пациентите и гастроинтестинални симптоми (диспепсия, абдоминална болка, диария), които са преходни. Преди започване на лечението трябва да се изследва пълна кръвна картина (28, 32). Може да възникне лимфопения (спадане на лимфоцитите с 30%), поради което пациентите са с повишен риск от инфекции. След спиране на лечението лимфоцитите бавно се възстановяват. Може да възникне и PML, предимно при пациенти с дълготрайна (над 2 години) лимфопения (25, 31, 84).

Няма повишен риск от малигнени процеси. Лечението не се прилага по време на бременност и кърмене (73).

Diroximel fumarate е по-нов медикамент, сходен на dimethyl fumarate с подобни странични реакции.

Ocrelizumab (Ocrevus®) е хуманизирано моноклонално антитяло, което таргетира CD20 антигена върху клетките от В клетъчната линия, но не и върху плазматичните клетки. Предизвиква апоптоза на В клетките, които участват в патофизиологията на образуването на антитела и секреция на цитокини (8, 42). Медикаментът е одобрен от FDA и EMA за лечение на пристъпно-прогресираща и първично прогресираща форма на множествена склероза (42). Прилага се интравенозно, първоначално в две инфузии от по 300 mg с интервал между тях 2 седмици. Продължава се с инфузии от 600 mg на всеки 6 месеца. Преди започване на лечението трябва да се изключи хепатит В. Всички необходими ваксинации трябва да се направят до 6 седмици преди започване на лечението. Не бива да се прилагат живи атенюирани ваксини по време на лечението и след него, докато са изчерпани В клетките.

Най-чести са реакциите свързани с инфузията, които са умерено изразени при до 40% от пациентите и намаляват във времето. Най-чести са прурити, обриви, зачервяване, дразнене на гърлото и по-рядко – бронхоспазъм. Като премедикация се прилага 100 mg methylprednisolone, антипиретици и антихистамини. Необходимо е наблюдение на пациента 1 час след инфузията. Други странични ефекти са депресия, болки в крайниците, диария и отоци (36, 61).

Могат да възникнат инфекции под формата на назофарингит, инфекции на уринарния тракт, грип, инфекции на дихателния тракт и херпесни инфекции. Рядко може да възникне PML (36, 61, 72).

Рискът от възникване на малигнени процеси е повишен, особено за карцином на гърдите (36, 61). По време на бременност и кърмене медикаментът не се прилага (73).

Cladribine (Mavenclad®) се прилага перорално и се натрупва в клетките с високо вътреклетъчно съотношение на deoxycytidine киназа към 5'-нуклеотидаза и нарушава метаболизма на ДНК. Настъпва апоптоза и намаляване на В и Т лимфоцитите (45, 54). Прилага се в продължение на 4-5 дни в доза 10 mg или 20 mg (една или две таблетки) като единична дневна доза, в зависимост от телесното тегло. През първата седмица на следващия месец лечението се повтаря. На следващата година отново се повтаря двуседмичния курс на лечение в два последователни месеца. През третата и четвърта година не се прилага лечение.

Страничните ефекти са свързани с лимфопения, повишена температура и инфекции. Могат да възникнат главоболие, гадене, коремни болки, зъбобол и алергични реакции (30, 53). Рискът от възникване на

инфекции е повишен. Бързо и трайно спадат Т и $CD4^+$ клетките и в по-малка степен $CD8^+$ клетките. Могат да възникнат пневмония, инфекции на уринарния тракт, herpes zoster, пиелонефрит, сепсис, аднексит и изостряне на латентна туберкулоза.

Рискът от развитие на малигнени процеси е повишен (73). Могат да се развият кожни карциноми (базалноклетъчни карциноми, меланоми), карциноми на шийката на матката, на пикочния мехур, на бъбреците, на гърдите, на дебелото черво и на оварийте (30). По време на бременност и кърмене лечението се преустановява (73).

В заключение през последните години терапевтичните опции при пациенти с множествена склероза се разширяват. Важно е да се намери правилният медикамент за всеки индивидуален пациент, като се вземат предвид и страничните ефекти. Докато страничните ефекти на интерферон ß медикаментите и glatiramer acetate, които се използват от много години са добре известни, рисковете свързани с по-новите медикаменти не са напълно изяснени. От друга страна някои от новите медикаменти надминават по ефективност по-старите, което изправя лекуващия лекар пред сериозна дилема (73).

На първо място трябва да се реши с кой медикамент да се започне лечението, като се вземе предвид броя на МРТ лезиите, тежестта на пристъпите, инвалидизацията, наличието на други заболявания (чернодробни, на щитовидната жлеза), предходен прием на имуносупресивни медикаменти и JCV-статуса. При започване на лечението трябва да се имат предвид и още два фактора. Първият е балансът между ефективност на медикамента, активност на заболяването и странични ефекти. При пациенти с по-ниска активност на заболяването може би е по-добре да се започне лечение с медикаменти, които имат по-малко сериозни странични ефекти. При активиране на заболяването може да се премине към пациенти с по-сериозни потенциални странични ефекти. Вторият фактор е желанието на младите жени да забременеят и да имат деца. Преди започване на лечението този фактор винаги трябва да се има предвид и да бъде изясняван с пациентите. В този момент само един от медикаментите (glatiramer acetate) може да се приема по време на бременност. Всички останали медикаменти се спират по време на бременност, което води до повишаване на риска от активиране на заболяването веднага след края на бременността.

Вторият въпрос е кога да се преустанови лечението при настъпване на промяна в здравното състояние (инфекции, чернодробно увреждане, промяна в JCV-индекса) или липса на ефект от лечението. Третият въпрос е кога да се промени лечението и към кой медикамент да се премине. Четвъртият въпрос е колко време след преустановяването на лечението с определен медикамент трябва пациентът да бъде наблюдаван.

Литература:

1. Achtnichts, L., Obreja, O., Conen, A., Fux, C.A., Nedeltchev, K. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. JAMA Neurol., 2015, 72, 10, 1203-1205.
2. Arruti, M., Castillo-Trivino, T., De la Riva, P., et al. Autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis under treatment with glatiramer acetate. Rev Neurol., 2012, 55, 3, 190-192.
3. Arvin, A.M., Wolinsky, J.S., Kappos, L., Morris, M.I., Reder, A.T., Tornatore, C., Gershon, A., Gershon, M., Levin, M.J., Bezuidenhoudt, M., Putzki, N. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. JAMA Neurol., 2015, 72, 1, 31-39.
4. Barbero, P., Bergui, M., Versino, E., Ricci, A., Zhong, J.J., Ferrero, B., Clerico, M., Pipieri, A., Verdun, E., Giordano, L., Durelli, L., INCOMIN Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2006, 12, 1, 72-76.

5. Berger, J.R., Aksamit, A.J., Clifford, D.B., Davis, L., Koralnik, I.J., Sejvar, J.J., Bartt, R., Major, E.O., Nath, A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology, 2013, 80, 15, 1430-1438.
6. Berger, J.R. Classifying PML risk with disease modifying therapies. Mult. Scler. Relat. Disord., 2017, 12, 59-63.
7. Berger, T., Elovaara, I., Fredrikson, S., McGuigan, C., Moiola, L., Myhr, K.M., Oreja-Guevara, C., Stoliarov, I., Zettl, U.K. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. CNS Drugs, 2017, 31, 1, 33-50.
8. Bittner, S., Ruck, T., Wiendl, H., Grauer, O.M., Meuth, S.G. Targeting B cells in relapsing remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. Ther. Adv. Neurol. Disord., 2017, 10, 1, 51-66.
9. Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., Lee, S., Plavina, T., Scanlon, J.V., Sandrock, A., Bozic, C. Risk of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N. Engl. J. Med., 2012, 366, 20, 1870-1880.
10. Breedveld, F.C., Dayer, J.M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59, 11, 841-849.
11. Caraccio, N., Dardano, A., Manfredonia, F., Manca, L., Pasquali, L., Iudice, A., Murri, L., Ferrannini, E., Monzani, F. Long-term follow up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 7, 4133-4137.
12. Claussen, M.C., Korn, T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. Clin. Immunol. Orlando Fla., 2012, 142, 1, 49-56.
13. Coghe, G., Atzori, L., Frau, J., Fenu, G., Lorefice, L., Marrosu, M.G., Cocco, E. Localized pigmentation disorder after subcutaneous pegylated interferon beta-1a injection. Mult. Scler., 2018, 24, 2, 231-233.
14. Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.P., Khatri, B.O., 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. N. Engl. J. Med., 2010, 362, 5, 402-415.
15. Cohen, J.A., Coles, A.J., Arnold, D.L., Confavreux, C., Fox, E.J., Hartung, H.P., Havrdova, E., Selmaj, K.W., Weiner, H.L., Fisher, E., Brinar, V.V., Giovannoni, G., Stojanovic, M., Ertik, B.I., Lake, S.L., Margolin, D.H., Panzara, M.A., Compston, D.A., CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Lond. Engl., 2012, 24, 380, 9856, 1819-1828.
16. Coles, A.J., Twyman, C.L., Arnold, D.L., Cohen, J.A., Confavreux, C., Fox, E.J., Hartung, H.P., Havrdova, E., Selmaj, K.W., Weiner, H.L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S.L., Margolin, D.H., Oyuela, P., Panzara, M.A., Compston, D.A., CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Lond. Engl., 2012, 380, 9856, 1829-1839.
17. Comi, G., O'Connor, P., Montalban, X., et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2010, 16, 2,197-207.
18. Confavreux, C., Li, D.K., Freedman, M.S., et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2012, 18, 9, 1278-1289.
19. D'Ambrosio, D., Freedman, M.S., Prinz, J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. Ther. Adv. Chronic Dis., 2016, 7, 1, 18-33.
20. D'Amico, E., Zanghì, A., Leone, C., Tumani, H., Patti, F. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. Drug Saf., 2016, 39, 12, 1163-1174.
21. Dhib-Jalbut, S., Marks, S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. Neurology, 2010, 5, 74, Suppl 1, S17-S24.
22. Durelli, L., Ferrero, B., Oggero, A., Verdun, E., Ghezzi, A., Montanari, E., Zaffaroni, M. Betaferon Safety Trial Study Group. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 8, 3525-3532.
23. Durelli, L., Ferrero, B., Oggero, A., Verdun, E., Ghezzi, A., Montanari, E., Zaffaroni, M. Betaferon Safety Trial (BEST) Study Group. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. Neurology, 2001, 23, 57, 8, 1363-1370.
24. Engelhardt, B., Kappos, L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. Neurodegener. Dis., 2008, 5, 1, 16-22.
25. Ermis, U., Weis, J., Schulz, J.B. PML in a patient treated with fumaric acid. N. Engl. J. Med., 2013, 368, 17, 1657-1658.
26. Ford, C., Goodman, A.D., Johnson, K., et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis:

results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2010, 16, 3, 342-350.

27. Forrestel, A.K., Modi, B.G., Longworth, S., et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. JAMA Neurol., 2016, 73, 3, 355-356.
28. Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2012, 367, 12, 1087-1097.
29. Fox, E.J., Rhoades, R.W. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr. Opin. Neurol., 2012, 25, Suppl., S11-S9.
30. Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2010, 362, 5, 416-426.
31. Gold, R., Arnold, D.L., Bar-Or, A., et al. Long-term effects of delayed release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2017, 23, 2, 253-265.
32. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D.L., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2012, 20, 367, 12, 1098-1107.
33. Gold, R., Rieckmann, P., Chang, P., et al. PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. Eur. J. Neurol., 2005, 12, 8, 649-656.
34. Grebenciucova, E., Reder, A.T., Bernard, J.T. Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immune senescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature. Mult. Scler. Relat. Disord., 2016, 9, 158-162.
35. Gundacker, N.D., Jordan, S.J., Jones, B.A., et al. Acute cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient on natalizumab. Open Forum Infect. Dis., 2016, 3, 1, 38.
36. Hauser, S.L., Bar-Or, A., Comi, G., et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2017, 19, 376, 3, 221-234.
37. Hecker, M., Hartmann, C., Kandulski, O., et al. Interferon-beta therapy in multiple sclerosis: the short-term and long-term effects on the patients' individual gene expression in peripheral blood. Mol. Neurobiol., 2013, 48, 3, 737-756.
38. Holmøy, T., von der Lippe, H., Leegaard, T.M. Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. BMC Neurol., 2017, 17, 1, 65.
39. Jamilloux, Y., Kerever, S., Ferry, T., et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with mirtazapine. Clin. Drug. Investig., 2016, 36, 10, 783-789.
40. Jones, J.L., Coles, A.J. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. Exp. Neurol., 2014, 262, 37-43.
41. Kappos, L., Radue, E.W., O'Connor, P., et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2010, 362, 5, 387-401.
42. Kausar, F., Mustafa, K., Sweis, G., et al. Ocrelizumab: a step forward in the evolution of B-cell therapy. Expert Opin. Biol. Ther., 2009, 9, 7, 889-895.
43. Khatri, B.O. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. Ther. Adv. Neurol. Disord., 2016, 9, 2, 130-147.
44. Kieseier, B.C. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. CNS Drugs, 2011, 1, 25, 6, 491-502.
45. Kim, W., Zandoná, M.E., Kim, S.H., et al. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. J. Clin. Neurol. Seoul Korea, 2015, 11, 1, 9-19.
46. Kinney, M.O., McDonnell, G. Re: Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. Neurology, 2013, 81, 4, 403.
47. Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Tyler, K.L. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2005, 353, 4, 369-374.
48. Krupp, L.B., Lipton, R.B., Swerdlow, M.L., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. Ann. Neurol., 1985, 17, 4, 344-349.
49. Kurmann, R., Weisstanner, C., Kardas, P., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in common variable immunodeficiency: mitigated course under mirtazapine and mefloquine. J. Neurovirol., 2015, 21, 6, 694-701.
50. La Gioia, S., Bacis, G., Sonzogni, A., et al. Glatiramer acetate-induced hepatitis in a young female patient with multiple sclerosis. Mult. Scler. Relat. Disord., 2014, 3, 6, 732-734.
51. Landi, D., De Rossi, N., Zagaglia, S., et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. Neurology, 2017, 88, 12, 1144-1152.
52. Langer-Gould, A., Atlas, S.W., Green, A.J., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N. Engl. J. Med., 2005, 353, 4, 375-381.
53. Leist, T.P., Comi, G., Cree, B.A.C., et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol., 2014, 13, 3, 257-267.
54. Leist, T.P., Weissert, R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. Clin. Neuropharmacol., 2011, 34, 1, 28-35.
55. Lindsey, J.W., Haden-Pinneri, K., Memon, N.B., et al. Sudden

unexpected death on fingolimod. Mult. Scler., 2012, 18, 10, 1507-1508.

56. Linker, R.A., Gold, R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2013, 13, 11, 394.
57. Linker, R.A., Lee, D.H., Ryan, S., et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. Brain J. Neurol., 2011, 134, 3, 678-692.
58. Makhani, N., Ngan, B., Kamath, B.M., et al. Glatiramer acetate-induced acute hepatotoxicity in an adolescent with MS. Neurology, 2013, 81, 9, 850-852.
59. Menge, T., Stüve, O., Kieseier, B.C., et al. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. Neurology, 2014, 83, 1, 87-97.
60. Mills, E.A., Mao-Draayer, Y. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: a bird's eye view. Front. Immunol., 2018, 9, 138.
61. Montalban, X., Hauser, S.L., Kappos, L., et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2017, 19, 376, 3, 209-220.
62. O'Connor, P., Wolinsky, J.S., Confavreux, C., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J, Med., 2011, 365, 14, 1293-1303.
63. Pakpoor, J., Disanto, G., Altmann, D.R., et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation, 2015, 2, 6, e158.
64. Panitch, H., Goodin, D.S., Francis, G., et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. Neurology, 2002, 26, 59, 10, 1496-1506.
65. Pilz, G., Harrer, A., Wipfler, P., et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. Neurology, 2013, 81, 19, 1654-1658.
66. Polman, C.H., Bertolotto, A., Deisenhammer, F., et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol., 2010, 9, 7, 740-750.
67. Polman, C.H., O'Connor, P.W., Havrdova, E., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2006, 354, 9, 899-910.
68. Ratchford, J.N., Costello, K., Reich, D.S., et al. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. Neurology, 2012, 79, 19, 2002-2004.
69. Rau, D., Lang, M., Harth, A., et al. Listeria meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis–report of two cases. Int. J. Mol. Sci., 2015, 16, 7, 14669-14676.
70. Ricklin, M.E., Lorscheider, J., Waschbisch, A., et al. T-cell response against varicella-zoster virus in fingolimod-treated MS patients. Neurology, 2013, 81, 2, 174-181.
71. Riera, R., Porfírio, G.J.M., Torloni,. MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst. Rev., 2016, 15, 4, CD011203.
72. Rommer, P.S., Dudesek, A., Stüvem O, et al. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. Clin. Exp. Immunol., 2014, 175, 3, 373-384.
73. Rommer, P.S., Zettl, U.K. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2018, 19, 5, 483-498.
74. Rommer, P.S., Zettl, U.K., Kieseier, B., et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. Clin. Exp. Immunol., 2014, 175, 3, 397-407.
75. Rudick, R.A., Stuart, W.H., Calabresi, P.A., et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med., 2006, 2, 354, 9, 911-923.
76. Schippling, S., Kempf, C., Büchele, F., et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. Ann. Neurol., 2013, 74, 4, 622-626.
77. Seto, H., Nishimura, M., Minamiji, K., et al. Disseminated cryptococcosis in a 63-year-old patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. Intern. Med. Tokyo Jpn., 2016, 55, 22, 3383-3386.
78. Sheikh-Taha, M., Corman, L.C. Pulmonary Nocardia beijin gensis infection associated with the use of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2017, 23, 6, 872-874.
79. Sinnecker, T., Othman, J., Kühl, M., Metz, I., Niendorf, T., Kunkel, A., Paul, F., Wuerfel, J., Faiss, J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a multiple sclerosis patient diagnosed after switching from natalizumab to fingolimod. Case Rep. Neurol. Med., 2016, 5876798.
80. Subei, A.M., Cohen, J.A. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. CNS Drugs, 2015, 29, 7, 565-575.
81. Subramaniam, K., Pavli, P., Llewellyn, H., Chitturi, S. Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. Curr. Drug. Saf., 2012, 7, 2, 186-188.
82. Tyler, K.L., Vollmer, T.L. To PLEX or not to PLEX in natalizumab associated PML. Neurology, 2017, 88, 12, 1108-1109.
83. Valenzuela, R.M., Pula, J.H., Garwacki, D., et al. Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient taking natalizumab. J.

Neurol. Sci., 2014, 340, 1-2, 109-111.

84. Van Oosten, B.W., Killestein, J., Barkhof, F., et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. N. Engl. J. Med., 2013, 368, 17, 1658-1659.
85. Vennegoor, A., Rispens, T., van Oosten, B.W., Wattjes, M.P., Wondergem, M.J., Teunissen, C.E., Van der Kleij, D., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Killestein, J. Application of serum natalizumab levels during plasma exchange in MS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl., 2015, 21, 4, 481-484.
86. Verdun, E., Isoardo, G., Oggero, A., et al. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? J. Interferon Cytokine Res., 2002, 22, 2, 245-255.
87. Visser, F., Wattjes, M.P., Pouwels, P.J.W., Linssen, W.H., van Oosten, B.W. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. Neurology, 2012, 79, 19, 2000-2003.
88. Ward, M.D., Jones, D.E., Goldman, M.D. Cryptococcal meningitis after fingolimod discontinuation in a patient with multiple sclerosis. Mult. Scler. Relat. Disord., 2016, 9, 47-49.
89. Wattjes, M.P., Vennegoor, A., Steenwijk, M.D., de Vos, M., Killestein, J., van Oosten, B.W., Mostert, J., Siepman, D.A., Moll, W., van Golde, A.E, Frequin, S.T., Richert, N.D., Barkhof, F. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2015, 86, 7, 793-798.
90. Wijburg, M.T., Siepman, D., van Eijk, J.J.J., Killestein, J., Wattjes, M.P. Concomitant granule cell neuronopathy in patients with natalizumab-associated PML. J. Neurol., 2016, 263, 4, 649-656.
91. Wingerchuk, D.M., Weinshenker, B.G. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. BMJ. 2016, 354, i3518.
92. Winkelmann, A., Loebermann, M., Reisinger, E.C., Hartung, H.P., Zettl, U.K. Fingolimod treatment for multiple sclerosis patients. What do we do with varicella? Ann. Neurol., 2011, 70, 4, 673-674.
93. Winkelmann, A., Loebermann, M., Reisinger, E.C., Hartung, H.P., Zettl, U.K. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. Nat. R. Neurol., 2016, 12, 4, 217-233.
94. Yoshii, F., Moriya, Y., Ohnuki, T., Masafuchi, R. Wakoh, T. Neurological safety of fingolimod: an updated review. Clin. Exp. Neuroimmunol., 2017, 8, 3, 233-243.
95. Yousry, T.A., Major, E.O., Ryschkewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., Curfman, B., Miszkiel, K., Mueller-Lenke, N., Sanchez, E., Barkhof, F., Radue, E.W., Jäger, H.R., Clifford, D.B. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N. Engl. J. Med., 2006, 354, 9, 924-933.

Адрес за кореспонденция:
акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. Любен Русев 1
София 1113

Address for correspondence:
Acad. Ivan Milanov
University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”,
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113
milanovivan@yahoo.com