

Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II)

Óscar Fernández-Fernández, José C. Álvarez-Cermeño, Txomin Arbizu-Urdiain, Rafael Arroyo-González, Carmen Arnal-García, Bonaventura Casanova-Estruch, M. Carmen Calles-Hernández, Francisco Coret-Ferrer, Manuel Comabella, Juan A. García-Merino, Virginia de las Heras, Guillermo Izquierdo, José E. Meca-Lallana, Delicias Muñoz-García, Javier Olascoaga, Celia Oreja-Guevara, José M. Prieto, Alfredo Rodríguez-Antigüedad, Mar Tintoré, Xavier Montalban; Grupo Post-ECTRIMS

Resumen. Las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), celebrado en octubre de 2010 en la ciudad sueca de Gotemburgo, han sido resumidas en la tercera edición de la reunión Post-ECTRIMS celebrada en Madrid en noviembre de 2010. Se han presentado los prometedores resultados de la extensión a cinco años del estudio PreCISe, que confirman la importancia del tratamiento temprano con acetato de glatirameró en pacientes con síndrome clínicamente aislado (SCA) frente a la conversión a esclerosis múltiple (EM) clínicamente definida y la atrofia cerebral, con una seguridad y tolerabilidad adecuadas. Respecto a la decisión de tratamiento con terapia de escalado o inducción, se proponen diferentes estrategias, dependiendo de las características del SCA. Por otro lado, varios estudios han demostrado el papel favorable de la terapia combinada en pacientes con EM remitente-recurrente sobre la tasa de brotes, pero no sobre parámetros de resonancia magnética. Las nuevas terapias, como alemtuzumab, daclizumab ofatumumab u ocrelizumab, han mostrado resultados esperanzadores de eficacia. No obstante, los resultados de seguridad han detectado varios efectos adversos graves, entre los que destacan las infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por el virus JC, asociada principalmente al tratamiento con natalizumab. En este sentido, los clínicos deberán valorar el beneficio-riesgo de estas nuevas terapias al decidir el tratamiento adecuado para cada paciente en el ámbito de la práctica clínica. En este contexto, la detección de anticuerpos antiviral JC mediante un nuevo ELISA podría proporcionar a los clínicos una herramienta útil para estratificar el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva en los pacientes. En relación con las terapias no farmacológicas, la terapia conductual ha resultado eficaz en el tratamiento de la depresión en la EM, demostrando beneficios adicionales sobre la fatiga, la discapacidad y la adhesión a los tratamientos.

Palabras clave. Anticuerpos monoclonales. Esclerosis múltiple. Seguridad. Tratamiento.

Estrategias en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Estrategias en el tratamiento temprano de la esclerosis múltiple

Durante los últimos años se ha establecido un debate sobre cuándo empezar la terapia en la esclerosis múltiple (EM). Posiblemente, el mayor avance en los últimos 10 años en la EM se ha producido en relación con el tratamiento precoz de esta enfermedad. Gracias a las nuevas técnicas, se ha conseguido diagnosticar la EM con mayor rapidez, lo que repercute enormemente en el momento de iniciar el tratamiento.

Se han descrito diversos argumentos a favor del tratamiento del síndrome clínicamente aislado (SCA), derivados, entre otros, de la evidencia del daño axonal irreversible en el curso inicial de la enfermedad. En este sentido, todos los estudios realizados hasta el momento apuntan a un inicio temprano del tratamiento del SCA. En este contexto, el estudio PreCISe representa un ejemplo relevante de la importancia del tratamiento precoz.

El Dr. Comi ha presentado los resultados correspondientes a la extensión a cinco años del estudio PreCISe, cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento precoz frente al tratamiento tardío con acetato de glatirameró (Copaxone®) en pacientes con SCA.

Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández-Fernández). Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (X. Montalban, M. Comabella, M. Tintoré). Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid (J.A. Álvarez-Cermeño). Hospital Universitario de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (T. Arbizu-Urdiain). Hospital Clínico San Carlos; Madrid (R. Arroyo-González, V. de las Heras). Hospital Virgen de las Nieves; Granada (C. Arnal-García). Hospital La Fe; Valencia (B. Casanova-Estruch). Hospital Universitario Son Dureta; Palma de Mallorca (M.C. Calles-Hernández). Hospital Clínico Universitario; Valencia (F. Coret-Ferrer). Hospital Universitario Puerta de Hierro; Madrid (J.A. García-Merino). Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla (G. Izquierdo). Hospital Virgen de la Arrixaca; Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital Xeral-Ciés; Vigo, Pontevedra (D. Muñoz-García). Hospital Donostia; San Sebastián (J. Olascoaga). Hospital Universitario La Paz; Madrid (C. Oreja-Guevara). Hospital Clínico Universitario; Santiago de Compostela, A Coruña (J.M. Prieto). Hospital de Basurto; Bilbao (A. Rodríguez-Antigüedad).

Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández Fernández. Director del Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

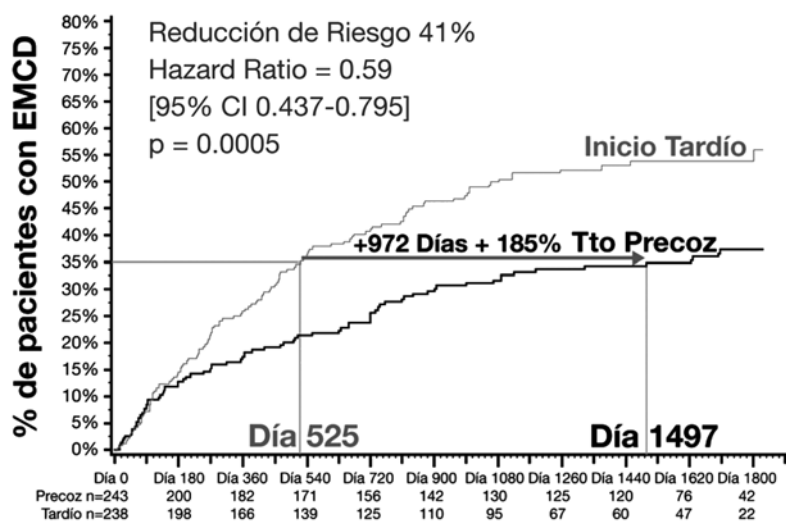
E-mail:

oscar.fernandez.sspa@juntadeandalucia.es

Declaración de intereses:

El grupo de trabajo Post-ECTRIMS cuenta con una ayuda no condicionada a la educación médica continuada de TEVA Innovative España.

Figura 1. Porcentaje de pacientes que convierten a esclerosis múltiple clínicamente definida en la extensión a cinco años del estudio PreCISe (presentada por el Dr. G. Comi en ECTRIMS 2010).



Nota:

O. Fernández-Fernández y X. Montalban han contribuido por igual como autores principales en la redacción del manuscrito. Todos los autores del grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

Aceptado tras revisión externa:
18.01.11.

Cómo citar este artículo:

Fernández-Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, et al; Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). Rev Neurol 2011; 52: 289-99.

© 2011 Revista de Neurología

Cabe mencionar que el ensayo PreCISe [1] fue un ensayo multicéntrico a tres años, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en el que se incluyeron 481 pacientes aleatorizados en dos grupos paralelos, con 243 pacientes tratados con acetato de glatiramero 20 mg y 238 a los que se les asignó placebo. A los pacientes se les realizó un seguimiento desde el punto de vista clínico y radiológico. A todos los pacientes que sufrían un segundo episodio de SCA se les ofrecía la posibilidad de ser tratados con acetato de glatiramero y continuar en el ensayo, ya en abierto en este caso. A aquellos pacientes que sin tener un segundo episodio de SCA completaban los tres años de seguimiento, se les ofrecía la opción de continuar en tratamiento con acetato de glatiramero durante dos años más. Así, tras la conversión a EM clínicamente definida (EMCD) o tras tres años, lo que antes ocurriera, ambos grupos de tratamiento fueron asignados a un tratamiento activo con acetato de glatiramero 20 mg para un período de observación total de cinco años.

De esta forma, en el estudio abierto fueron incluidos 198 pacientes con tratamiento precoz y 211 pacientes en el grupo de tratamiento tardío con características basales bien equilibradas entre ambos grupos. De los pacientes que comenzaron tardíamente el tratamiento, incluyendo aquellos pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo de entrada, y que cuando sufrieron un segundo episo-

dio o bien cuando cumplieron tres años de tratamiento comenzaron el tratamiento con acetato de glatiramero, convirtieron un 50% aproximadamente. Sin embargo, del grupo de tratamiento precoz convirtieron aproximadamente un 33% de los pacientes. No obstante, cabe destacar que, una vez que todos los pacientes estuvieron tratados con acetato de glatiramero, la diferencia en la tasa de conversión entre ambos grupos fue insignificante, con un 6,85% en el grupo de tratamiento tardío frente a un 9,09% en el grupo de tratamiento precoz.

Los resultados fundamentales del estudio a cinco años estriban en una reducción muy significativa del riesgo de conversión a EMCD después de cinco años de seguimiento, con un retraso de 972 días con el tratamiento precoz frente al tratamiento iniciado más tarde, con una reducción del riesgo del 41% (hazard ratio = 0,6; intervalo de confianza del 95% = 0,437-0,795; $p = 0,0005$). Además, cabe destacar la menor pérdida de volumen cerebral en el grupo de tratamiento precoz ($p = 0,0209$). En relación con la Expanded Disability Status Scale (EDSS), se observó que únicamente un 21% de pacientes mostró progresión confirmada en el seguimiento a cinco años, sin diferencias significativas entre ambos grupos, con un 20,5% de pacientes con tratamiento precoz frente al 21,4% con tratamiento tardío (Fig. 1).

En relación con la seguridad, no se han encontrado diferencias significativas entre la incidencia de acontecimientos adversos para el comienzo precoz o tardío del tratamiento. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el acetato de glatiramero fueron las reacciones en el lugar de la inyección. Se comunicaron acontecimientos adversos graves en 28 sujetos en el grupo de tratamiento precoz y en 32 en el grupo con tratamiento tardío. No se comunicaron diferencias significativas entre los grupos en relación con los parámetros de laboratorio, signos vitales y electrocardiograma.

En definitiva, los resultados del estudio PreCISe han puesto de manifiesto un beneficio persistente del acetato de glatiramero frente la conversión a EMCD a los cinco años, un efecto favorable del tratamiento precoz para la atrofia cerebral, y todo ello con una seguridad y tolerabilidad adecuadas.

Al comparar el estudio PreCISe con el BENEFIT (Betaferón®), se observa que son bastante similares respecto a varios aspectos. La población del estudio BENEFIT era unifocal y multifocal, mientras que en el PreCISe era exclusivamente unifocal. El porcentaje de pacientes que entraban en la fase de extensión fue muy similar y muy alto en ambos estudios (88% en el PreCISe y 89% en el BENEFIT). El porcentaje de pacientes que completaron el estudio

Tabla. Comparación del porcentaje de conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) y el tiempo de retraso de la conversión.

	PreCISE [1] Copaxone (n = 481)		CHAMPS [2] Avonex (n = 383)		ETOMS [3] Rebif (n = 308)		BENEFIT [4] Betaferón (n = 468)	
	Placebo	AG	Placebo	IFN	Placebo	IFN	Placebo	IFN
% de pacientes con EMCD	43%	25%	50%	35%	45%	34%	45%	28%
Retraso de la conversión a EMCD (días)	722 frente a 336 días + 386 días. Resultados a cinco años		No aplicable		569 frente a 252 días + 317 días		618 frente a 255 días + 363 días	

AG: acetato de glatiramero; IFN: interferón.

al cabo de cinco años fue del 60 y 76% en el PreCISE y BENEFIT, respectivamente. La reducción del riesgo a EMCD fue del 41 y 37% en el PreCISE y BENEFIT, respectivamente. No se registraron diferencias significativas en la discapacidad entre el tratamiento precoz y tardío en ninguno de los dos estudios. Únicamente, en el PreCISE se observó un efecto beneficioso sobre el grado de atrofia cerebral con el tratamiento precoz [1-4] (Tabla).

Todos los ensayos realizados en SCA (ETOMS-CHAMPS-BENEFIT-PRECISE) coinciden en que más de nueve lesiones en T₂, más de una lesión que capte gadolinio, presentación multifocal o multirregional, brote grave, clínica y resonancia magnética (RM) más grave desde el inicio y persistencia de actividad inflamatoria detectada en RM, constituyen en el SCA factores pronósticos para conversión a EM recurrente-remitente (EMRR).

Se ha destacado la importancia de realizar un estudio de RM al cabo de un año de tratamiento y evaluar si hay actividad o incluso nuevas lesiones, mientras que algunos autores establecen la barrera de más de dos lesiones como predictor de mal pronóstico con el tratamiento inmunomodulador. Además, se ha comunicado que, independientemente de la RM, el hecho de que el paciente presente un SCA con más de tres potenciales evocados alterados determina un peor pronóstico.

Los tratamientos actuales de primera línea resultan moderadamente eficaces y seguros, mientras que los tratamientos de segunda línea son más eficaces, pero con infrecuentes aunque graves efectos adversos. En este sentido, se hace necesaria la obtención de marcadores pronósticos eficaces de cara a iniciar un tratamiento individualizado adecuado o poder predecir de forma temprana la eficacia o fracaso de un tratamiento, o la toxicidad.

En la discusión establecida en torno a la terapia de inducción (enfermos de mal pronóstico) frente a

la terapia de escalado, se busca en última instancia una remisión completa de la enfermedad o, lo que es lo mismo, tener pacientes 'libres de enfermedad'.

El Dr. G. Comi ha propuesto un estrategia de terapia de escalado en la que se propone una primera línea con interferón (IFN)-β, acetato de glatiramero, laquinimod, BG-12 y teriflunamida; una segunda línea con natalizumab, fingolimod/cladribina; una tercera línea con mitoxantrona/ciclofosfamida; la siguiente línea con alemtuzumab/rituximab; y, por último, en este esquema de escalado, el trasplante de médula ósea (Fig. 2).

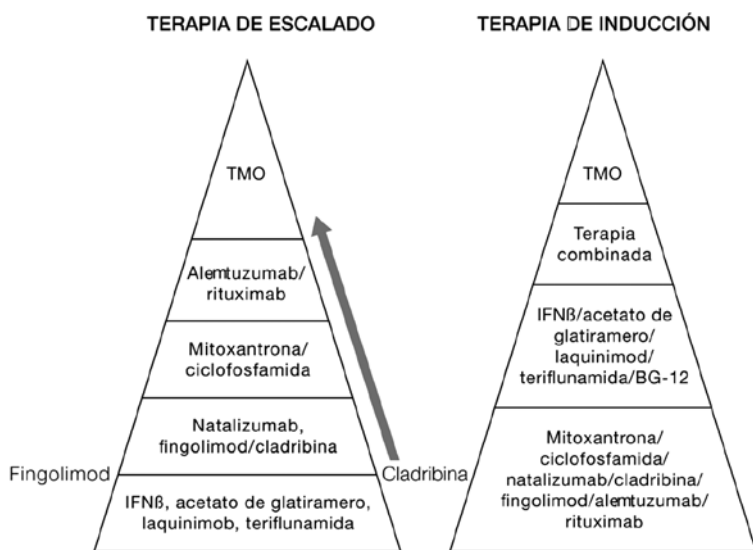
En la estrategia de terapia de inducción, se ha propuesto como primera línea el tratamiento con mitoxantrona, ciclofosfamida, natalizumab y rituximab, entre otros; una segunda línea con IFN-β, acetato de glatiramero o laquinimod; un tercer escalón con terapia combinada; y, por último, el trasplante de médula ósea (Fig. 2).

Respecto a la decisión de cuándo tratar, se proponen varias estrategias, dependiendo de las características del SCA. Así, en pacientes con SCA sugestivo de EM y uno o más factores de mal pronóstico definidos como más de nueve lesiones en T₂, más de una lesión que capte contraste, presentación multifocal o brote grave, propone comenzar precozmente el tratamiento y quizás plantear terapia de inducción. En pacientes con SCA sugestivo de EM sin factores de mal pronóstico, se propone comenzar con terapia de escalado. Únicamente en el caso de pacientes con RM normal o no concluyente, recomienda repetir la RM en tres meses y, si hay evidencia de diseminación temporal, empezar con terapia de escalado.

Terapia combinada en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente

El razonamiento para la administración de terapia combinada se sustenta en que la EM es una enfer-

Figura 2. Estrategia de terapia de escalado y terapia de inducción (presentada por el Dr. G. Comi en EC-TRIMS 2010).



medad heterogénea, de tal forma que el sustrato patológico de los brotes y de la progresión puede ser diferente. Así, una sola terapia puede no ser capaz de controlar todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por otro lado, los fármacos de primera línea, IFN y acetato de glatiramer, son seguros, pero parcialmente eficaces, y los fármacos de segunda línea son más eficaces, pero con potenciales efectos secundarios graves. Posiblemente, la combinación de una terapia de primera línea con otro tratamiento de un perfil de seguridad similar pueda añadir eficacia sin poner en riesgo la seguridad.

En el ensayo NORdic, publicado por el grupo liderado por el Dr. P.S. Sorensen (NORMIMS study) [5], se evalúa la adición de corticoides orales a la terapia en pacientes con EMRR que han tenido más de un brote y no están controlados. Se añaden dosis de 200 mg de 6-metilprednisolona oral durante cinco días consecutivos cada cuatro semanas durante un seguimiento de 96 semanas. A pesar de que la población de pacientes incluidos es de 130, de 66 pacientes aleatorizados en cada grupo, IFN-β-1a (Rebif®) y metilprednisolona e IFN-β-1a y placebo, únicamente 49 y 53 pacientes de cada grupo llegan a completar las 96 semanas de seguimiento. No obstante, se encuentran resultados muy favorables, destacando una reducción de la tasa de brotes del 62% ($p < 0,0001$). Se observa, además, una tenden-

cia a la mejora de la discapacidad y el volumen de lesiones en T₂.

En el estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo MECOMBIN, publicado recientemente en *Lancet Neurology* por el grupo del Dr. M. Ravnborg, se evalúa la adición de 500 mg de 6-metilprednisolona a la terapia con IFN-β-1a (Avonex®) durante tres días consecutivos cada mes en un seguimiento de 3-4 años [6]. Los resultados en brotes son muy positivos, observándose una reducción significativa de la tasa de recaída anual en el grupo con terapia añadida con metilprednisolona oral frente a placebo. Sin embargo, no se observan diferencias significativas claras desde el punto de vista de la discapacidad entre ambos grupos. En este estudio cabe destacar el hecho de que administrar al paciente corticoides orales, en dosis nada despreciables, no implica la aparición de efectos adversos apreciables en la masa ósea.

El estudio ACT [7] evalúa la seguridad, tolerabilidad y eficacia del IFN-β-1a combinado con metotrexato, 4-metilprednisolona o ambos en pacientes con EMRR y actividad continua de la enfermedad con IFN-β-1a en monoterapia. En este estudio, en el que se incluyeron 300 pacientes, no se llega a una conclusión clara de eficacia en terapia añadida con metotrexato o con metotrexato con corticoides como tratamiento control.

A partir de los resultados de los ensayos con terapia añadida con corticoides (NORMIMS, MECOMBIN, ACT), el Dr. Sorensen concluye que añadir corticoides orales a la terapia podría constituir una segunda línea de tratamiento, dado que se podría reducir la tasa de brotes entre un 38-63% en comparación con placebo, a pesar de obtener un efecto moderado sobre medidas de RM. Además, es eficaz en pacientes naive o en pacientes con fallo terapéutico previo. En relación con la seguridad, tiene asociada una tolerabilidad razonable, aunque con más de un 20% de abandonos. No se ha observado un aumento de riesgo de infección ni cambios en la masa ósea, o efectos sobre la diabetes. En este sentido, la terapia combinada con metilprednisolona oral podría representar en un futuro una alternativa favorable en el manejo terapéutico de pacientes con EMRR como segunda línea de tratamiento.

El Dr. P.S. Sorensen [8] ha presentado en el EC-TRIMS los resultados más recientes obtenidos en un amplio ensayo fase II multicéntrico doble ciego controlado con placebo que evalúa el efecto de la terapia IFN-β-1a combinada con simvastatina en pacientes con EMRR con EDSS entre 0 y 5,5. El objetivo principal de dicho estudio fue evaluar la tasa anual de brotes y, secundariamente, parámetros de RM en pa-

cientes tratados con IFN-β-1a a los que se añadía simvastatina en dosis de 80 mg frente a un grupo de pacientes bien pareado tratado con IFN-β-1a sin adición de simvastatina. No se han encontrado diferencias significativas ni en la tasa anual de brotes ni en cuanto a la presencia de nuevas lesiones de T₂. Tampoco se han observado diferencias significativas entre los grupos respecto al concepto de pacientes 'libres de actividad en la enfermedad'. En este sentido, la adición de simvastatina 80 mg al tratamiento con IFN-β-1a no ha resultado beneficiosa en el tratamiento de pacientes con EMRR. Incluso se plantea la cuestión de si la incorporación de simvastatina puede llevar a una mayor actividad de la enfermedad en este tipo de pacientes, dado que la tasa anual de brotes y de nuevas lesiones en T₂ es mayor para la terapia añadida con esta estatina, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Terapia con anticuerpos monoclonales en la esclerosis múltiple

Los nuevos anticuerpos monoclonales incorporados al arsenal terapéutico actual para el tratamiento de la EM son: alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab y ofatumumab.

En la terapia se tiende a ir hacia el uso de los anticuerpos humanizados con el fin de tener menos efectos secundarios y una mayor eficacia.

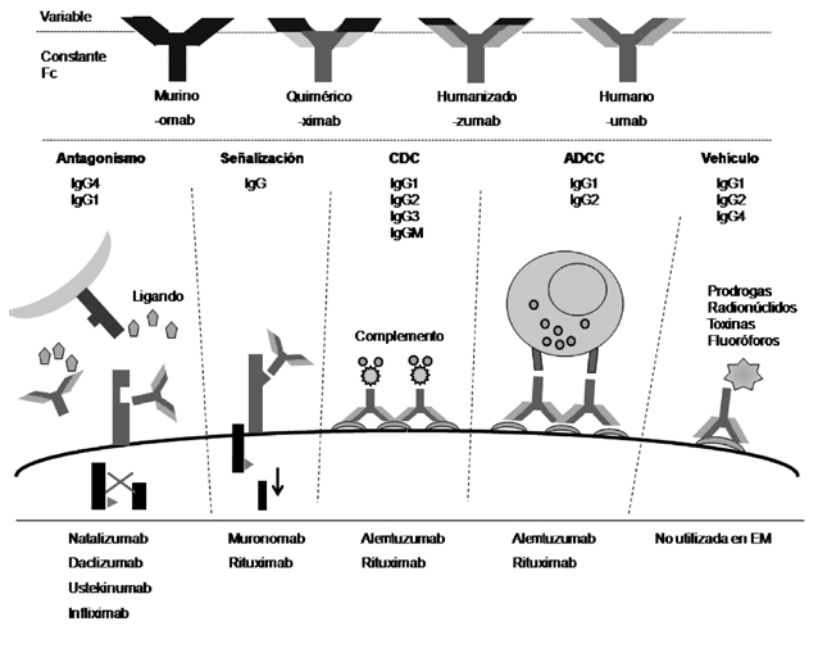
La importancia de los anticuerpos monoclonales respecto a otros tratamientos estriba en que éstos presentan un mecanismo de acción muy específico (Fig. 3). De esta forma, se sugiere la importancia de los anticuerpos monoclonales en la exploración de dianas específicas que pueden conducir a una medicina personalizada con tratamientos específicos más eficaces.

Se distinguen tres tipos de anticuerpos monoclonales según el mecanismo de acción, distinguiéndose los anticuerpos que inhiben las moléculas de adhesión de una forma selectiva (natalizumab), aquellos que son citotóxicos o específicos para un tipo de célula (alemtuzumab, rituximab, etc.) y los que actúan contra una diana específica inmunológica (daclizumab).

Natalizumab

Respecto al efecto del natalizumab en EM, los datos del estudio AFFIRM [9] muestran un mecanismo de acción específico de bloqueo de VLA-4, que impide la entrada de linfocitos al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica. Al

Figura 3. Mecanismo de acción de los nuevos anticuerpos monoclonales.



llevar a cabo un análisis de todos los pacientes del AFFIRM, se observó que el natalizumab tiene muchas más acciones biológicas y efectos diversos, por lo que, en principio, este anticuerpo no es tan específico como se pensaba inicialmente, sino que ejerce otras acciones.

Los resultados del estudio AFFIRM mostraron que, a los dos años, el 37% de los pacientes tratados con natalizumab no tenía actividad en la enfermedad, frente al 7% del grupo placebo. Se encontró un 68% de reducción de la tasa de brotes con natalizumab, con una reducción absoluta del riesgo de 0-0,5 en 24 meses. El riesgo de la progresión de la discapacidad mantenida fue del 42-54%, observándose una disminución de la discapacidad, e incluso una mejora en algunos pacientes tratados con natalizumab.

En el postanálisis del AFFIRM llevado a cabo por la Dra. E. Havrdova, se incluye el concepto de 'pacientes libres de enfermedad'. Se encontró que, a los dos años, el 62% de los pacientes se encontraba 'libre de actividad de la enfermedad', un 78% libre de actividad clínica y un 71% libre de actividad en la RM.

El efecto secundario más grave al que nos enfrentamos en el tratamiento con natalizumab es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Hay 75.500 pacientes tratados en todo el mundo, con un

riesgo de LMP total de 1/1.000. En relación con el beneficio-riesgo del tratamiento con natalizumab, el Dr. L. Kappos [10] afirma que los beneficios que aporta el tratamiento con natalizumab son mayores que el riesgo que supone esta terapia.

Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. Presenta un efecto citotóxico, reduciendo a largo plazo los niveles de linfocitos T (CD4-CD8), linfocitos B, NK y monocitos.

La eficacia del alemtuzumab ha sido evaluada en el estudio en fase II CAMMS223 con un seguimiento a cinco años, con dos brazos de dos dosis distintas de alemtuzumab (12 y 24 mg/día, respectivamente) y un brazo con IFN- β -1a. Dicho estudio [11] mostró una alta eficacia del alemtuzumab comparado con IFN- β -1a. Los principales efectos secundarios descritos fueron la enfermedad tiroidea de tipo autoinmune en el 25-30% de pacientes, y la púrpura trombocitopénica idiopática, debido a la cual falleció un paciente en el estudio. Los resultados mostraron que los pacientes que comienzan con niveles basales de IL-21 elevados tenían más riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune secundaria. Por lo tanto, sería recomendable que estos pacientes no fueran tratados con alemtuzumab. No obstante, existen riesgos importantes con este tratamiento, que serán determinados más detalladamente en un estudio en fase III que se encuentra en marcha (CARE-MS 1 y 2).

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo quimérico anti-CD20. Presenta acción citotóxica, induciendo una depleción muy marcada de células B, pero no influye en las células maduras plasmáticas.

En un estudio en fase II publicado en *New England Journal of Medicine* en 2008 [12] se mostró un claro efecto en los parámetros de RM y en la reducción de brotes. Sin embargo, en el estudio en esclerosis múltiple primaria progresiva no se mostró un efecto significativo en este sentido.

Ocrelizumab

El ocrelizumab es un anticuerpo humanizado, anti-CD20, citolítico. En un estudio en fase II se ha determinado su eficacia en cuanto a los parámetros de RM. Este anticuerpo monoclonal se encuentra asociado a una mayor eficacia y menos efectos secundarios que el rituximab.

Daclizumab

El daclizumab es un anticuerpo anti-CD25 que actúa sobre el receptor de la IL-2R de alta afinidad (*alpha subunit of IL-2R*). Se administra una vez al mes vía subcutánea. Reduce la activación de las células T y, a diferencia de los demás anticuerpos monoclonales, aumenta las células CD-56 *bright*. En el estudio en fase II CHOICE [13], se observa que el daclizumab reduce la tasa de brotes en un tercio, y que dicho efecto se correlaciona con el aumento de las células CD-56 *bright* NK, que podrían constituir un potencial marcador.

Actualmente se ha puesto en marcha el estudio en fase III DECIDE, en el que se compara el tratamiento con INF- β -1a frente a daclizumab, y en el que, además de analizar el efecto sobre los brotes, se evaluarán las células reguladoras y las NK.

Ofatumumab

En un trabajo presentado por el Dr. P.S. Sorensen [14] en la última edición del ECTRIMS, se han analizado los resultados de un ensayo en fase II de un seguimiento de 24 semanas de pacientes con EMRR (EDSS 0-5,5) tratados con el nuevo anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 ofatumumab. El objetivo principal de este estudio era la seguridad, incluyendo los efectos adversos, parámetros de laboratorio y desarrollo de anticuerpos, evaluándose de forma secundaria los parámetros de actividad en RM. Se incluyeron 38 pacientes, y se compararon un grupo con placebo con 12 pacientes y tres brazos de tratamiento con ofatumumab en dosis de 100, 300 y 700 mg con 8, 11 y 7 pacientes en cada grupo, respectivamente. Los datos obtenidos apuntaron a un efecto notorio del ofatumumab sobre la actividad en RM. Así, se observó que la actividad en RM permanecía en la mayoría de pacientes del grupo placebo y sólo en dos de los pacientes tratados con ofatumumab (uno en 100 mg y uno en 300 mg). En relación con la seguridad, ofatumumab fue bien tolerado en general, a excepción de tres reacciones graves relacionadas con la perfusión en el grupo tratado con ofatumumab, que se corresponde con más de un 10%, dado que en total se trataron 26 pacientes con este anticuerpo monoclonal.

Seguimiento a largo plazo de la eficacia y seguridad del tratamiento en la esclerosis múltiple

El grupo de Nueva Escocia dirigido por el Dr. M.G. Brown [15] presentó las conclusiones extraídas de un estudio a largo plazo (de 1979 hasta 1998) de 803

pacientes con EM que no habían sido tratados nunca con inmunomoduladores. De esta forma, se ponen de manifiesto datos de la historia natural de la enfermedad evaluados con la EDSS, 9-HPT, índice ambulatorio, medidas de calidad de vida (HUI-Mark III, SF-6D y EQ-5D) y calidad de vida ajustada por años (QALYs). Como ya se ha comprobado ampliamente, la velocidad de progresión es más rápida en pacientes con EDSS altas de inicio y en las formas secundariamente progresivas. En dicho estudio, los pacientes tratados con inmunomoduladores (1998-2004) progresaron más lentamente que los del período pretratamiento (1979-1998), y la calidad de vida fue superior en los pacientes tratados con inmunomoduladores, siendo la HUI-Mark III la mejor medida de calidad de vida.

El registro sistemático de los datos de los pacientes se hace necesario por dos objetivos fundamentales: la eficacia a largo plazo y la seguridad de la administración crónica de un fármaco. Destacan las bases de datos europeas: The Danish MS Treatment Registry, IMSE (Immunomodulation in MS Epidemiology) y TYSEDMUS.

TYSEDMUS es un estudio observacional prospectivo de pacientes con EM tratados con natalizumab que utiliza la base EDMUS [16] y que realiza un seguimiento de 1.528 pacientes desde septiembre de 2008 a septiembre de 2010. Entre los datos más relevantes, cabe destacar que se encuentran anticuerpos neutralizantes en un 9% de los pacientes. Se han descrito efectos secundarios importantes, entre los que se distinguen LMP en cuatro pacientes (uno después de 19 dosis), un caso de leucoencefalitis, cáncer rectal en un paciente, anemia hemolítica en otro, y reacciones anafilácticas en 12 pacientes.

En relación con los resultados de eficacia, cabría destacar una reducción de la tasa anual de brotes de 2,07 a 0,36. Los resultados de dicho estudio son similares a los del estudio AFFIRM, salvo en algunos de los aspectos de la evolución de la EDSS o de la tasa de pacientes libres de enfermedad, que podría explicarse porque en el estudio francés son seguimientos a uno o dos años. Un aspecto destacable es que 10 pacientes se quedaron embarazadas, en cinco de ellas se realizó un aborto terapéutico, y cinco de los embarazos llegaron a término.

Riesgo y beneficios de las nuevas terapias en la esclerosis múltiple

En relación con los riesgos y beneficios de los agentes terapéuticos citotóxicos, se han evaluado aquellos referidos a la mitoxantrona. Los datos disponi-

bles sobre esta terapia apuntan a que es más útil en formas remitentes-recurrentes que en pacientes con EM secundariamente progresiva, y en el caso de utilizar este tratamiento es más recomendable con EDSS < 4 [17]. De los hallazgos mostrados en un trabajo publicado por Vollmer et al [18] y otros todavía sin publicar del grupo del Dr. G. Edan [19] mencionado en el congreso, se deduce que la mitoxantrona parece tener un papel como terapia inductora.

Respecto a los efectos adversos de la mitoxantrona, se dispone de datos recientemente publicados [20] que muestran que hasta un 5% de los pacientes puede presentar una reducción de más del 50% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y hasta un 2% de los pacientes puede llegar a presentar una insuficiencia cardíaca. Se ha observado, además, una incidencia de leucemia del 0,8% y una mortalidad del 30%. En definitiva, sería necesario replantear e individualizar el ratio beneficio-riesgo de la mitoxantrona.

El fingolimod es un agonista específico del receptor de S1P1, el cual se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos, en el sistema nervioso central y en órganos como el corazón o el pulmón, entre otros. Respecto a los datos de seguridad, cabe destacar dos casos de pacientes que murieron en el ámbito del ensayo TRANSFORMS por una infección herpética. Uno de ellos se trataba de una mujer que llevaba casi un año en tratamiento con fingolimod, y que desarrolló una varicela con afectación visceral, falleciendo a los pocos días. A raíz de este caso, en los ensayos clínicos se propone una determinación de los anticuerpos antivariola zóster antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, actuación que también sería recomendable extender a la práctica clínica. Así, en el caso en que el paciente fuera negativo, probablemente sería recomendable vacunarle antes de iniciar la terapia.

El hecho de que el receptor S1P1 se encuentre en el corazón hace que el fingolimod también presente implicaciones cardíacas. Otro de los efectos secundarios descritos para el fingolimod es el edema macular, aunque parece que esta complicación es menos frecuente de lo que se esperaba en un principio. Esta complicación es dependiente de la dosis, por lo que el uso de dosis bajas puede reducir la frecuencia y, además, en muchos casos se resuelve cuando se interrumpe el fármaco.

En relación con la aparición de cáncer en pacientes tratados con fingolimod, los datos obtenidos en los ensayos en fase II y III realizados apuntan a que no hay un aumento de la incidencia de cáncer en los pacientes frente al grupo placebo. No obstante, estos datos se han obtenido a corto plazo, por lo

que se deberá hacer un seguimiento a largo plazo para obtener resultados concluyentes al respecto.

La segunda generación de fármacos agonistas de S1P1, que se encuentran actualmente en investigación en ensayos en fase II (BAF312), pretende ser más selectivos frente a S1P1 y S1P5, y poder llegar así a padecer menos efectos secundarios, por ejemplo, cardíacos o pulmonares.

Los anticuerpos monoclonales tienen mecanismos de acción más específicos, por lo que se podría llegar a una medicina personalizada. No obstante, se debe valorar el beneficio-riesgo al emplearlos, ya que en el tratamiento con los anticuerpos monoclonales aumenta el riesgo de infecciones oportunistas. En este sentido, la LMP es una infección oportunista rara, pero fatal, que ocurre en algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales.

El riesgo de LMP con el tratamiento con natalizumab aumenta con el número de perfusiones, sobre todo a partir de los dos años, y con el tratamiento previo con inmunosupresores [21].

El Dr. Vermersch [11] presentó en el ECTRIMS los 35 primeros casos de LMP asociados al tratamiento con natalizumab, en los que se ha estudiado el patrón de supervivencia y qué factores pueden estar asociados a una mayor supervivencia. En la revisión realizada de estos pacientes, se ha observado que, de los 35 casos, el 71% ha sobrevivido. Los pacientes que sobrevivieron eran más jóvenes, presentaban una discapacidad menor en el momento del inicio de LMP, y en la RM presentaban una enfermedad más localizada y un menor tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, lo que indica la importancia del diagnóstico precoz en este tipo de pacientes. De los pacientes que han sobrevivido a su LMP, alrededor de un tercio presentaron una discapacidad leve, un tercio moderada y un tercio discapacidad grave tras este evento.

El Dr. T. Subramanyam [22] presentó en la última edición del ECTRIMS un trabajo sobre la prevalencia de los anticuerpos antiviral JC determinada mediante ELISA en una amplia cohorte de pacientes tratados con natalizumab. Este estudio se plantea basándose en que en la actualidad no se dispone del modo de definir el perfil de riesgo de los pacientes a LMP al inicio del tratamiento, dado que todos los intentos de determinación del virus JC en los pacientes han fracasado hasta ahora. En este sentido, la detección de ADN de virus JC no ha sido útil para estratificar el riesgo de LMP. No obstante, un alto porcentaje de pacientes sin ADN-virus JC en orina tiene anticuerpos antiviral JC por ELISA.

Así, en más de 5.000 pacientes procedentes de los estudios AFFIRM, TIGRYS, STRATIFY-1 y el re-

gistro sueco de EM, se ha analizado la prevalencia de anticuerpos frente al virus JC mediante ELISA. Se ha encontrado una prevalencia que oscila entre el 48-61%. Al evaluar esta prevalencia en relación con los factores demográficos, se observa que es menor en mujeres y muestra un aumento lineal con la edad del sujeto. Sin embargo, no se ve influida por factores considerados como de mayor riesgo, como la exposición previa a inmunosupresores y el tiempo de exposición a natalizumab. La prevalencia de los anticuerpos antiviral JC se detectó en el 100% ($n = 20$) de los pacientes previamente al diagnóstico de LMP, siendo la incidencia de LMP baja en pacientes sin anticuerpos antiviral JC, no detectándose ningún caso de LMP en los 5.655 pacientes 'negativos' tratados con natalizumab.

En definitiva, la determinación de anticuerpos contra el virus JC mediante ELISA quizá pueda servir, junto con otros factores (exposición a inmunosupresores o tiempo de tratamiento con natalizumab), para definir el perfil de riesgo de los pacientes.

En la actualidad, el tratamiento de la LMP se realiza con plasmaféresis, mirtazapina, mefloquina y también metilprednisolona 1 g durante tres días en caso de síndrome de reconstitución inmune.

Hasta ahora se han descrito 57 casos con LMP en pacientes con rituximab, la mayoría de ellos con linfoma. El total de pacientes con linfoma que presentaron LMP tuvo un desenlace fatal. El riesgo de tener una LMP en pacientes tratados con rituximab es de 1:15.000-20.000 tratados. Se ha visto que niveles de IgG disminuidos antes de iniciar el tratamiento están relacionados con un aumento de riesgo para las infecciones y también para la LMP. Además, se han descrito algunos casos de artritis reumatoide y LMP en pacientes tratados con rituximab.

El infliximab se ha asociado con resultados favorables en el tratamiento de la neurosarcoidosis refractaria. Por otro lado, aumenta el riesgo de tuberculosis en esos pacientes (6-10 pacientes por 100.000), e incrementa el riesgo de reactivación de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoide.

Se han presentado en el ECTRIMS los resultados de un ensayo [23] en fase II multicéntrico aleatorizado doble ciego con finategrast en el que se han comparado tres dosis de finategrast (150 mg/dos veces al día; 600 mg/dos veces al día; 900-1.200 mg/dos veces al día) y placebo durante seis meses. Los resultados reflejan que únicamente la dosis más alta es eficaz, reduciendo hasta en un 50% el número de lesiones que captan gadolinio durante los seis meses de tratamiento. En cuanto a los efectos adversos, por el momento no se han detectado acontecimientos adversos graves, infecciones oportunistas ni LMP,

y la tasa de efectos adversos no es significativamente superior en los pacientes tratados con firtegrast. En definitiva, el firtegrast parece una terapia prometedora con una seguridad y tolerabilidad adecuadas, que deberá ser evaluada próximamente en un ensayo en fase III para poder comprobar estos resultados favorables observados hasta el momento.

Por otro lado, el Dr. L. Kappos [24] presentó los resultados de un ensayo en fase II multicéntrico aleatorizado controlado con placebo en el que se han evaluado la eficacia y seguridad del ocrelizumab en pacientes con EMRR, comparándolo con placebo y con un brazo de tratamiento activo con IFN- β -1a intramuscular. Se ha observado que el ocrelizumab en dosis de 600 y 200 mg es significativamente eficaz en cuanto a la reducción del número de lesiones que captan gadolinio, y para una disminución de hasta el 80% del número de brotes. Este ensayo ha puesto de manifiesto un adecuado perfil de seguridad del ocrelizumab, no observándose infecciones oportunistas ni LMP, y siendo la tasa de infecciones similar al grupo placebo. Sólo un paciente falleció en el ensayo, cuya causa se atribuye a un cuadro de respuesta sistémica inflamatoria que no pudo comprobarse posteriormente en la autopsia.

Terapias no farmacológicas en la esclerosis múltiple

Intervenciones conductuales en la esclerosis múltiple

La EM supone la disrupción del proyecto vital en un momento de máximo desarrollo y productividad. Esto conlleva la aparición de importantes efectos psicosociales: miedo, ansiedad, aislamiento social, alteraciones cognitivas, fatiga, etc.

Los síntomas de ansiedad están presentes en el 43% de los pacientes en el período del diagnóstico (sobre todo en mujeres y con síntomas depresivos asociados), mientras que los síntomas depresivos están presentes en el 11% de los pacientes (más frecuentemente en pacientes mayores y en los que presentan síntomas de ansiedad).

El dolor, la fatiga y la depresión son factores implicados en la baja satisfacción sexual que experimentan algunos pacientes con EM, y la mejoría de estos síntomas puede contribuir a aumentar esta satisfacción.

Los tratamientos disponibles han mostrado poca mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que se hace necesario desarrollar terapias complementarias para mejorar el bienestar de los pacientes.

La terapia conductual es eficaz en el tratamiento de la depresión en la EM, incluso superior a otros tipos de terapia en casos con disfunción ejecutiva. Además, dicha mejoría es sostenida. La terapia conductual tiene beneficios adicionales sobre la fatiga, la discapacidad y la adherencia a los tratamientos. Las barreras para la aplicación de la terapia pueden superarse con el uso de las nuevas tecnologías (actualmente en desarrollo).

La intervención basada en *mindfulness* es eficaz para mejorar distintos aspectos relacionados con la calidad de vida en pacientes con EM (depresión, ansiedad, fatiga, etc.).

En la actualidad, hay una preocupación cada vez mayor por ayudar a los pacientes a tomar decisiones usando información basada en pruebas, obteniéndose resultados favorables de las decisiones compartidas. Por este motivo, se están desarrollando diversos programas de ayuda a la decisión en pacientes con SCA y formas recurrentes-remitentes sobre inmunoterapia. Los programas informativos basados en la evidencia mejoran el conocimiento y la autonomía de los pacientes, sin efectos adversos emocionales. De esta forma, los pacientes comunican mejor sus valores, y su actitud crítica reduce terapias ineficaces o peligrosas. Se postula que puede haber correlatos biológicos (anatómicos-hormonales) de la depresión medibles, y quizá modificables por las terapias farmacológicas o la psicoterapia.

Rehabilitación en la esclerosis múltiple

Los programas de fisioterapia individuales y de grupo tienen un efecto significativo sobre el equilibrio en pacientes con EM que requieren ayuda bilateral para la deambulación. Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento rehabilitador con la plataforma de equilibrio Wii (*Wii balance board*) es una herramienta útil para mejorar las habilidades de equilibrio en pacientes con EM.

Conclusiones

Los estudios sobre el curso natural de la EM han evidenciado que éste podría ser menos agresivo de lo que en principio se pensaba. Además, el uso generalizado y la mejora de ciertos aspectos de la RM han permitido un diagnóstico más precoz de la enfermedad. Entre los biomarcadores diagnósticos cabe destacar las bandas oligoclonales, aunque aún no se dispone de un marcador diagnóstico 100% eficaz.

Se ha evidenciado una influencia del género sobre el curso y gravedad de los síntomas de la enfer-

medad, observándose un incremento de la prevalencia mundial de EM entre las mujeres, con una proporción mujer-hombre más acentuada en los países del norte.

Los hallazgos obtenidos sobre los genes implicados en la EM son bastantes prometedores, aunque aún no se han dado a conocer las nuevas asociaciones. En este sentido, tras definir el componente genético de la EM, podría abrirse una nueva etapa en la que se definan las utilidades biológicas y clínicas de los genes que contribuyen al riesgo genético de la enfermedad. Respecto a los factores ambientales implicados en la EM, destaca el déficit de vitamina D como factor de riesgo para la EM. Otros factores, como la infección por virus de Epstein-Barr, parece que también aumentan el riesgo de desarrollar EM.

En la actualidad existe una controversia en torno a la patogenia de la EM y la relación entre la degeneración y la inflamación. En este contexto, la inmunidad innata está cobrando mayor importancia, destacando el papel de la microglía. En relación con la remielinización en la EM, todavía no existe una línea prioritaria para el tratamiento regenerador, y nos encontramos aún en el campo de la investigación básica. No obstante, recientemente se ha puesto de manifiesto el potencial efecto terapéutico de las células mesenquimales, dada su implicación en la reparación del sistema nervioso central.

Posiblemente, el mayor avance en los últimos 10 años en la EM se ha producido en relación con el tratamiento precoz de esta enfermedad. Todos los estudios realizados hasta el momento apuntan a la conveniencia de un inicio temprano del tratamiento, destacando los prometedores resultados obtenidos en el estudio PreCISe frente la conversión a EMCD y la atrofia cerebral. Por otro lado, la terapia combinada en pacientes con EMRR ha demostrado eficacia sobre la tasa de brotes, pero no sobre parámetros de RM. Basándose en los tratamientos disponibles para el manejo de la EM, se han propuesto varias estrategias de terapia de inducción y terapia de escalado.

La llegada de las nuevas terapias ha mostrado resultados esperanzadores en eficacia; no obstante, habrá que valorar en última instancia la relación beneficio-riesgo, realizando una monitorización estrecha de las infecciones oportunistas, como LMP, y otros efectos adversos, como la enfermedad neoplásica.

Bibliografía

- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, 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: 1503-11. [Erratum in: *Lancet* 2010; 375: 1436].
- Jacobs LD, Beck RW, Simon J, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 34: 898-904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durrrelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. 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; 8: 987-97.
- Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, Elovaara I, Frederiksen JL, Beiske AG, et al. NORdic trial of oral methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 519-29.
- Ravnborg M, Sorensen PS, Andersson M, Celius EG, Jongen PJ, Elovaara I, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 672-80.
- Cohen JA, Imrey PB, Calabresi PA, Edwards KR, Eickenhorst T, Felton WL III, et al. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2009; 72: 535-41.
- Sorensen PS, Lycke J, Erälina JP, Edland A, Wu X, Frederiksen J, et al. No beneficial effect of simvastatin as add-on therapy to interferon-beta-1a for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a large double blind, randomised, placebo-controlled trial. 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Gothenburg, Sweden, 13-16 October 2010.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, 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. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254-60.
- Vermersch P, Foley J, Gold R, Kappos L, Olsson T, Bozic C, et al. Overview of clinical outcomes in cases of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39 [abstract 112].
- Coles A, on behalf of the CAMMS223 Study Group. Alemtuzumab long-term safety and efficacy: five years of the CAMMS223 Trial. *Mult Scler* 2010; 16: S41-196 [abstract P410].
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-88.
- Riester K, Sheridan J, Zhang Y, O'Neil G, Elkins J. Daclizumab treatment and CD56bright NK cell counts independently predict being lesion-free on brain MRI scans: results from the phase 2 CHOICE trial. *Mult Scler* 2010; 16: S41-196 [abstract P557].
- Sorensen PS, Drulovic J, Havrdova E, Lisby S, Graff O, Shackelford S. Magnetic resonance imaging (MRI) efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) -24-week results of a phase II study. 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Gothenburg, Sweden, 13-16 October 2010.
- Brown MG, Skedgel C, Andreou P, Kirby S, Murray TJ. Natural history of EDSS, HRQoL and QALY progression in relapsing-onset MS in Nova Scotia, 1979-1998. *Mult Scler* 2010; 16: S41-196 [abstract P608].
- Vukusic S, Passante N, Abdelali A, Dufour M, Frangoulis B, Van Ganse E. TYSEDMUS: observational prospective

- follow-up study of patients with MS and treated with natalizumab in France using the French EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) network. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39 [abstract 67].
17. Le PE, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 52-6.
 18. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 663-70.
 19. Edan G. Cytotoxic therapeutic agents in MS. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39 [abstract 110].
 20. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463-70.
 21. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-33.
 22. Subramanyam M, Plavina T, Simon K, Wilson E, Berman M, Schlain B, et al. Factors associated with anti-JCV antibody prevalence in a large cohort of natalizumab-treated MS patients. *Mult Scler* 2010; 16: S197-352 [abstract 138].
 23. Miller D, Weber T, Montalban X, Grove R, Dua P, Wardell C, et al. Phase II trial of firtagegrast shows that oral anti-alpha4 therapy can suppress new MRI lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39 [abstract 113].
 24. Kappos L, Calabresi P, O'Connor P, Bar-Or A, Li D, Barkhof F. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase II randomised placebo-controlled multicentre trial. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39 [abstract 114].

Review of the novelties presented at the 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II)

Summary. The new insights presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), held in the city of Gothenburg, Sweden, in October 2010, have been summarized at the third edition of Post-ECTRIMS meeting held in Madrid in November 2010. Encouraging findings from the 5-years follow up extension from PreCISe study confirm the benefit of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndromes (CIS) against the conversion to clinically definitive multiple sclerosis and cerebral atrophy with an adequate safety and tolerability. Regarding treatment decision with escalation or induction therapy, different strategies have been proposed depending on to the characteristics of the individual patient with CIS. Findings from several of the reported studies have revealed the favorable role of combined therapy on relapse rate but not on magnetic resonance parameters in patients with recurrent-relapsing multiple sclerosis. Novel therapies such as alemtuzumab, daclizumab ofatumumab or ocrelizumab have shown promising findings regarding efficacy. Nevertheless, safety findings for these emerging therapies have detected some severe adverse events, the main ones being potentially fatal opportunistic infections such as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) caused by JC virus, mainly linked to natalizumab treatment. In this regard, clinicians will face the assessment of the benefit-risk ratio when deciding on the adequate treatment for each patient in the clinical setting. In this regard, determination of antibodies to JC virus by a novel two-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) could provide clinicians with a useful tool to stratify PML risk in patients. Regarding non pharmacologic therapies, behavioral intervention has emerged as an effective therapy in the treatment of depression in multiple sclerosis, showing additional benefits on fatigue, disability and adherence to treatment.

Key words. Monoclonal antibodies. Multiple sclerosis. Safety. Treatment.