

Wirusy *Herpesviridae* a stwardnienie rozsiane — powiązania etiopatogenetyczno-terapeutyczne

Agata Zajkowska, Alina Kułakowska

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest częstą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powodującą trwałą niesprawność młodych ludzi. Zwraca się uwagę na możliwość wpływu czynników zakaźnych, na przykład wirusów na zapoczątkowanie reakcji autoimmunologicznej prowadzącej do rozwoju SM. Wirusy z rodziny *Herpesviridae* po pierwotnej infekcji pozostają w organizmie w formie latentnej i uaktywniają się w sprzyjających immunologicznie warunkach. Niektóre z nich wykazują w grupie chorych na SM wyższą niż w populacji ogólnej seroprewalencję, świadczącą o kontakcie z wirusem. Nie ma ewidentnych dowodów na to, że wirusy te są czynnikiem rozpoczynającym reakcję autoimmunologiczną, czy że ich obecność świadczy jedynie o dysregulacji immunologicznej towarzyszącej chorobie. Choroba wiąże się z zaburzeniem równowagi immunologicznej, na którą dodatkowo wpływają leki stosowane w jej postaci rzutowo-remisyjnej. Istnieją doniesienia na temat ciężkiego klinicznie przebiegu zakażenia wirusami z rodziny *Herpesviridae* u pacjentów leczonych niektórymi lekami immunomodulacyjnymi.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (1), 10–17

Słowa kluczowe: wirusy *herpes*, stwardnienie rozsiane, infekcje oportunistyczne

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest najczęstszą po urazach przyczyną niepełno-

sprawności ludzi młodych [1]. Etiopatogeneza choroby nie jest poznana, jednak większość dowodów przemawia za autoimmunologicznym podłożem schorzenia. Istnieje wiele teorii na temat mechanizmu doprowadzającego do autoimmunizacji, a poszukiwanie czynnika spustowego rozpoczynającego ten proces jest nadal tematem badań naukowych. Wydaje się mało prawdopodobne, aby pojedynczy czynnik sprawczy wywoływał SM. Większość danych przemawia za tym, że choroba rozwija się pod wpływem czynników środowiskowych w populacji predysponowanej genetycznie [2]. Zwraca się uwagę na możliwość wpływu czynników zakaźnych, na przykład wirusów na zapoczątkowanie reakcji autoimmunologicznej doprowadzającej do rozwoju SM.

Rodzina wirusów *Herpesviridae* składa się z trzech podrodzin, tj. *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae*. Herpeswirusy patogenne dla człowieka reprezentują wszystkie trzy podrodziny. Do podrodziny *Alphaherpesvirinae* zalicza się wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1, *herpes simplex virus 1*), wirus opryszczki pospolitej typu 2 (HSV-2, *herpes simplex virus 2*) oraz wirus półpaśca (VZV, *varicella zoster virus*). Do podrodziny *Betaherpesvirinae* należą wirus cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) oraz ludzkie herpeswirusy typów 6 i 7 (HHV-6, *human herpesvirus 6* i HHV-7, *human herpesvirus 7*). Ostatnią podrodzinę, to jest *Gammaherpesvirinae*, reprezentują wirus Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) oraz ludzki herpeswirus typu 8 (HHV-8, *human herpesvirus 8*) [3, 4]. Herpeswirusy mają unikalną czterowarstwową strukturę, do której należy rdzeń składający się z dużego dwuniciowego

Adres do korespondencji: lek. Agata Zajkowska
Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok
e-mail: zajkowskaagata@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (1): 10–17
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

DNA otoczonego kapsydem, osłonka okrywająca charakterystyczną strukturę białek (tegument) oraz podwójna lipidowa koperta z zakotwiczonymi glikoproteinami odpowiedzialnymi za wnikanie wirionów do komórek [5].

Wirusy z rodziny *Herpesviridae* po pierwotnej infekcji pozostają w organizmie w formie latentnej i uaktywniają się w sprzyjających immunologicznie warunkach. Niektóre z nich wykazują wyższą seroprewalencję przeciwciał u chorych na SM w porównaniu z populacją ogólną. Nie jest to bezpośredni dowód na to, że wirusy te wywołują samą chorobę, lecz może wynikać z dysregulacji immunologicznej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [6]. Dodatkowym czynnikiem zmieniającym stan immunologiczny pacjentów jest leczenie immunomodulujące (DMT, *disease modifying therapies*), które otrzymuje wielu chorych z postacią rzutowo-remisyjną choroby. Udowodniono, że leczenie niektórymi lekami, tj. fingolimodem, natalizumabem, może prowadzić do subklinicznej reaktywacji wirusów latentnych lub infekcji o ciężkim przebiegu klinicznym [7, 8]. W niniejszej pracy omówiono seroprewalencję zakażeń *Herpesviridae* wśród chorych na SM oraz przedstawiono dostępne doniesienia na temat wpływu leczenia immunomodulacyjnego na reaktywację tych wirusów.

Wirus opryszczki pospolitej typu 1 i typu 2 oraz wirus półpaśca

Zarówno HSV-1 i HSV-2, jak i VZV należą do podrodziny alfaherpeswirusów. Pierwotnie wywołują samoograniczające się infekcje obejmujące skórę lub śluzówki, następnie przechodzą w formę latentną w zwojach czuciowych. Na poziomie molekularnym wszystkie trzy wirusy mają bardzo podobną budowę genetyczną. Zaskakujące więc może się wydawać to, że mechanizmy latencji HSV i VZV znacząco się różnią. Do pierwotnej infekcji HSV-1 oraz HSV-2 dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu i jest ona zazwyczaj zlokalizowana powierzchniowo (śluzówka genitaliów, usta), a w przypadku reaktywacji zmiany zlokalizowane są w podobnej lokalizacji lub sporadycznie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (opryszczkowe zapalenie mózgu). Rzadko obserwuje się systemową komponentę zakażenia, wyjątek stanowią zakażenia u noworodków i osób predysponowanych immunologicznie [9]. W trakcie infekcji pierwotnej wirus namnaża się w komórkach nabłonkowych i za pośrednictwem zakończeń neuronów czuciowych przez

transport aksonalny przemieszcza się w stronę zwojów czuciowych, gdzie przebywa w formie latentnej [10].

Z kolei do zakażenia VZV dochodzi najczęściej drogą kropelkową, co doprowadza do fazy wiremicznej i uogólnionej odpowiedzi systemowej. Zakażone komórki dendrytyczne błony śluzowej (nosogardła) wędrują do węzłów chłonnych, infekując znajdujące się tam limfocyty T, które następnie przemieszczają się w kierunku fibroblastów i keratocytów skóry, powodując charakterystyczną wysypkę (ospa wietrzna). Przez zakończenia nerwów czuciowych w powierzchniowych warstwach skóry wirus przedostaje się do zwojów czuciowych [11]. Jego reaktywacja ujawnia się klinicznie jako półpaśec, w którym zmiany skórne zlokalizowane są w obrębie dermatomu zaopatrywanego przez dany zwój czuciowy.

Dane dotyczące seropozytywności w kierunku HSV-1 oraz HSV-2 różnią się w zależności od regionu i populacji, dlatego najbardziej miarodajne wydają się badania porównujące chorych na SM z populacją ogólną danego regionu. W badaniu przeprowadzonym w populacji mieszkańców północnego Iranu, w grupie pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM (n = 82) i w grupie kontrolnej (n = 89), wykazano obecność przeciwciał przeciwko *herpes simplex* w surowicy u 76,8% chorych na SM i u 78,7% osób z grupy kontrolnej. Znaczącą różnicę zaobserwowano, badając obecność materiału genetycznego wirusa (HSV-DNA, *herpes simplex virus deoxyribonucleic acid*) w surowicy w tych samych grupach, stwierdzając wynik pozytywny u 45,1% chorych na SM, a tylko u 3,4% pacjentów grupy kontrolnej [12]. Z kolei w badaniu Hawkes i wsp. [13] przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, obejmującym prawie 500 pacjentów chorujących na SM, stwierdzono statystycznie znacząco większą częstość występowania przeciwciał w surowicy w kierunku HSV-2 w grupie chorych na SM niż w grupie kontrolnej. Kang i wsp. [14] przeprowadzili analizę prawdopodobieństwa wystąpienia SM w ciągu roku obserwacji po zachorowaniu na półpaśec. Badaniem objęto ponad 300 tys. pacjentów, którzy przebyli półpaśec, grupę kontrolną stanowiło niemalże 1 mln osób populacji Tajwanu. Okazało się, że prawdopodobieństwo SM jest prawie trzy razy większe wśród badanych po reaktywacji VZV niż w grupie kontrolnej (0,009% v. 0,003%) [14].

Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego były niejednoznaczne. W badaniu przeprowadzonym w Grecji analizie na obecność materiału

genetycznego HSV-1 oraz HSV-2 poddano płyn mózgowo-rdzeniowy 85 chorych na SM. Wynik dodatni HSV-1-DNA wykazano u 4,7% chorych, natomiast u żadnego chorego nie stwierdzono obecności HSV-2-DNA. Z kolei w grupie kontrolnej, którą stanowili pacjenci z innymi schorzeniami neurologicznymi ($n = 38$), wykazano nieco więcej wyników pozytywnych, kolejno HSV-1-DNA u 7,9% i HSV-2-DNA u 5,3% chorych [15]. W hiszpańskim badaniu przeprowadzonym przez Álvarez-Lafuente i wsp. [16] dokonano analizy płynu mózgowo-rdzeniowego w mniejszej grupie chorych ($n = 48$) i stwierdzono porównywalną liczbę wyników pozytywnych w kierunku DNA-HSV, DNA-VZV, DNA cytomegalowirusa (CMV-DNA) i DNA wirusa Epsteina-Barr (EBV-DNA) wśród chorych na SM i w grupie kontrolnej. Statystycznie znacząco większą liczbę wyników pozytywnych w grupie chorych na SM w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano, badając obecność DNA wirusa HHV-6 (10,4% SM v. 0% grupa kontrolna) [16]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym we Włoszech przez Mancuso i wsp. [16], badając płyn mózgowo-rdzeniowy chorych na SM ($n = 38$) odnotowano znacząco większą liczbę pacjentów z dodatnim HSV-DNA (31,6%) w porównaniu z grupą kontrolną ($n = 28$) chorującą na inne schorzenia neurologiczne (HSV-DNA obecne u 10,7% chorych). Ponadto zaobserwowano większą częstość występowania materiału genetycznego HSV w grupie pacjentów chorujących na postać rzutowo-remisyjną choroby, w porównaniu z postacią pierwotnie postępującą [17].

Sotelo i wsp. [18] przeprowadzili badanie w mikroskopie elektronowym, oceniając obecność cząstek VZV w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SM w trakcie rzutu choroby oraz u pacjentów w trakcie remisji. Zaobserwowano cząstki VZV u wszystkich chorych w trakcie rzutu w przeciwieństwie do chorych w trakcie remisji i w grupie kontrolnej. Porównano również liczbę kopii wirusa w trakcie rzutu i po 2 miesiącach, obserwując jej zmniejszenie w czasie [18]. W innym badaniu pobrano jednojądrzaste komórki krwi obwodowej w trakcie rzutu, remisji i w grupie kontrolnej. Porównano liczbę DNA HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV i HHV-6. Okazało się, że ilość DNA-EBV oraz DNA-HHV-6 była bardzo wysoka w porównaniu z pozostałymi wirusami, nie tylko w trakcie rzutu, remisji, ale i w grupie kontrolnej. Obecność DNA-CMV była wyższa w trakcie rzutu i remisji, a znacząco mniejsza w grupie kontrolnej.

Wykazano także znacząco większą ilość materiału genetycznego HSV-1 w trakcie rzutu choroby w porównaniu z chorymi w remisji oraz grupą kontrolną [19].

W badaniu *post mortem* mózgow chorych na SM stwierdzono nieco częstsze występowanie DNA *herpes simplex* niż w grupie kontrolnej i częstsze w ogniskach demielinizacyjnych aktywnych niż nieaktywnych. Dane te jednak nie były istotne statystycznie [20].

Interesujący wydaje się fakt, że w modelach zwierzęcych myszy z zapaleniem mózgu o etiologii HSV oraz po obwodowym zakażeniu wirusem opisano ogniskowe zmiany o charakterze demielinizacyjnym w OUN [21, 22].

Wirus Epsteina-Barr

Wirus Epsteina-Barr jest szeroko rozpowszechnionym gammaherpeswirusem oraz jednym z najczęściej występujących wirusów u ludzi. Przeciwciała przeciwko wirusowi są wykrywane we wszystkich populacjach na całym świecie. Seroprewalencja przeciwciał wirusa u dorosłych waha się w granicach 90–95%. Do zakażenia najczęściej dochodzi w wieku dziecięcym i większość infekcji jest bezobjawowa, tylko 10% zakażeń manifestuje się klinicznie jako mononukleozę. Do tej pory nie wyizolowano wirusa ze źródeł środowiskowych, co może wskazywać na to, że człowiek jest jedynym rezerwuarem patogenu. Wirus Epsteina-Barr zakaża głównie limfocyty T i komórki epitelialne. Materiał genetyczny wirusa może być wykrywany u osoby zakażonej w trakcie pierwotnego zakażenia oraz podczas reaktywacji ze stanu latentnego, ale w pierwszym przypadku wzrasta też poziom przeciwciał w klasie IgM [23].

Od kilkadziesiąt lat dyskutuje się rolę EBV w patogenezie SM. Przeciwciała przeciwko EBV są obecne u niemalże 100% chorych na SM, znacznie częściej niż u ludzi zdrowych oraz w grupie pacjentów z innymi schorzeniami neurologicznymi [24–26]. Wykazano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia SM u dzieci i dorosłych seronegatywnych [25]. Nie stwierdzono większego nasilenia zmian zapalnych oraz zwiększonej klinicznej aktywności stwardnienia rozsianego u chorych z serologicznymi cechami reaktywacji EBV [27]. W badaniach mózgu chorych z różnymi postaciami SM Serafini i wsp. [28] wykazali zwiększoną koncentrację limfocytów T zainfekowanych EBV w oponach mózgowych i przestrzeniach okołonaczyniowych zmian demielinizacyjnych, a liczba komórek zakażonych korelowała ze

stopniem zaawansowania zmian zapalnych OUN. Nie stwierdzono obecności zakażonych EBV limfocytów T w innych chorobach zapalnych OUN (m.in. w encefalopatiach o nieustalonej etiologii, encefalopatiach naczyniowych) [28]. W dalszym ciągu brak jest jednak ewidentnych dowodów na bezpośredni wpływ EBV na patomechanizm SM. Rozważa się rolę EBV jako środowiskowego czynnika spustowego rozwoju również innych chorób autoimmunologicznych, na przykład toczenia rumieniowatego układowego [29].

Wirus cytomegalii

Wirus cytomegalii jest herpeswirusem, powodującym najczęstsze zakażenia wrodzone u ludzi i podobnie jak pozostałe wirusy tej rodziny posiada zdolność do długotrwałej latencji. Szacuje się, że ponad 70% populacji ogólnej miało kontakt z CMV [30]. Pierwotna infekcja w większości przypadków przebiega bezobjawowo, z wyjątkiem osób predysponowanych immunologicznie (po transplantacji narządów, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności) i kobiet ciężarnych. Do zakażenia dochodzi poprzez kontakt z materiałem zawierającym cząstki wirusa (np. ślina, krew). Po wnikięciu do organizmu wirus rozprzestrzenia się drogą krwionośną, replikując się w makroflagach, a w formie latentnej przebywa w komórkach hematopoetycznych linii mieloidalnej [31].

Dane dotyczące zakażeń CMV wśród chorych na SM są rozbieżne. W badaniu przeprowadzonym przez Najafi i wsp. [31] w grupie (n = 65) pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stwierdzono przeciwciała przeciwko CMV w surowicy u 79,3% osób i u 77,5% osób z grupy kontrolnej (n = 69). Znaczącą różnicę zaobserwowano, badając surowicę tych samych pacjentów na obecność DNA-CMV, ponieważ materiał genetyczny wirusa wykryto u 28% chorych na SM i tylko u 2,2% osób z grupy kontrolnej [32].

Z kolei, w badaniu przeprowadzonym u dzieci przez Waubant i wsp. [33] zaobserwowano negatywną korelację między zakażeniem CMV a SM oraz większą seroprewalencją zakażeń CMV w grupie kontrolnej. Autorzy wnioskuje, że zakażenie CMV jest niezależnym czynnikiem wiążącym się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia SM [33]. W 2013 roku Sundqvist i wsp. [34] dokonali analizy związku pomiędzy CMV a SM. Grupę badaną stanowiło ponad 600 chorych na SM, kontrolną niemalże osiemset osób populacji ogólnej. Pod uwagę brano nie tylko obecność prze-

ciwiał przeciwko CMV, ale też między innymi obecność przeciwciał przeciwko EBV, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ekspozycję na światło słoneczne, warunki socjoekonomiczne, palenie tytoniu, obecność ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) DRB1*15, obecność HLA-A*02. Odnotowano większą liczbę osób z przeciwciałami przeciwko CMV w grupie kontrolnej. Po przeanalizowaniu wszystkich danych oraz ich wzajemnego stosunku wykazano, że zachodzi negatywna korelacja między SM a dodatnią serologią wobec CMV [34].

Ciekawych spostrzeżeń dokonali Zivadinov i wsp. [35], badając w 3-miesięcznych odstępach czasu poziom przeciwciał przeciwko CMV w surowicy i porównując go ze zmianami w rezonansie magnetycznym oraz stanem klinicznym 185 chorych na SM. Zaobserwowali oni pomyślniejszy przebieg choroby u pacjentów z wyższym poziomem przeciwciał przeciwko CMV [35]. W świetle ostatnich badań naukowcy rozważają, czy CMV może być potencjalnym czynnikiem chroniącym przed SM. Wyniki dotychczasowych badań nie wyjaśniają tego zagadnienia jednoznacznie [36].

Ludzki herpeswirus typu 6

W większości przypadków pierwotne zakażenie HHV-6 jest bezobjawowe. Klinicznie może objawiać się pod postacią łagodnych chorób wieku dziecięcego, takich jak rumień nagły lub gorączka trzydniowa. Wyróżnia się dwa serotypy wirusa HHV-6A i HHV-6B. Oba wykazują neurotropizm, jednak większego stopnia powinowactwo neuronalne ma serotyp HHV-6A [37].

W populacji ogólnej seroprewalencja zakażeń HHV-6 jest bardzo wysoka i wynosi średnio ponad 80% [38, 39]. W niektórych badaniach odnotowano znacząco częstszą seropozytywność wobec HHV-6 oraz wyższe miano przeciwciał u chorych na SM oraz z podejrzeniem stwardnienia rozsianego w porównaniu z grupą kontrolną [40]. W badaniu przeprowadzonym przez Virtanen i wsp. [41] odnotowano obecność w surowicy przeciwciał przeciwko serotypowi HHV-6A u 100% chorych na SM i silnym, klinicznym podejrzeniem choroby, a w grupie kontrolnej — u 69,2% osób. Simpson i wsp. [42] na podstawie analizy serologicznej w grupie chorych na SM zauważyli większe ryzyko wystąpienia rzutu choroby u pacjentów z wyższym mianem przeciwciał przeciwko HHV-6. Na tej podstawie wysunęli hipotezę, że miano przeciwciał może być czynnikiem predykcyjnym przebiegu choroby [42].

Jednak nie we wszystkich badaniach widoczne są dowody na tak znaczną różnicę występowania przeciwciał przeciwko HHV-6 u chorych na SM i w grupie kontrolnej. W wielu przypadkach wyniki są bardzo zbliżone i nie pozwalają na określenie związku między seroprewalencją zakażeń HHV-6 a rozwojem choroby [43, 44].

Ciekawe badanie przeprowadzili Cirone i wsp. [45]. Pobrali limfocyty T od chorych na SM i osób zdrowych z grupy kontrolnej, a następnie sprawdzili zdolność komórek do reakcji pod wpływem HHV-6 i pod wpływem białka podstawowego mieliny. Nie zaobserwowali oni znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami [45].

W badaniach *post mortem* opisano częstsze występowanie materiału genetycznego wirusa w wycinkach mózgu chorych na SM (ze szczególną koncentracją w ogniskach demielinizacyjnych), w porównaniu z wycinkami od osób, które zmarły z powodu innych chorób, w tym innych chorób układu nerwowego [46].

Wpływ leczenia immunomodulacyjnego na reaktywację *Herpesviridae*

Istnieją doniesienia na temat ciężkiego klinicznie przebiegu zakażenia wirusami z rodziny *Herpesviridae* u chorych na SM leczonych preparatami drugiej linii.

Fingolimod jest lekiem o działaniu immunosupresyjnym. Hamuje uwalnianie limfocytów z węzłów chłonnych i zmniejsza ich migrację do OUN. W przypadku terapii fingolimodem są dostępne liczne doniesienia o klinicznej reaktywacji wirusów z rodziny *herpes* w trakcie leczenia w postaci zapalenia mózgu i waskulopatii o etiologii VZV, zapaleń mózgu o etiologii HSV, limfocytozy hemofagocytarnej o etiologii HSV-2 oraz rozsianych, obwodowych reaktywacjach HSV i VZV [8, 47–50]. W świetle badań z ostatnich lat, zalecane jest dokonanie oceny odporności pacjentów na VZV przed rozpoczęciem leczenia i w przypadku braku odpowiedniego poziomu przeciwciał wykonanie pełnego cyklu szczepienia.

Kolejnym lekiem drugiej linii stosowanym w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM jest natalizumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne, które poprzez wiązanie się z $\alpha_4\beta_1$ -integryną (cząsteczką adhezyjną na powierzchni limfocytów i monocytów) powoduje między innymi utrudnienie przemieszczania się aktywowanych limfocytów T do OUN. Udowodniono, że u pacjentów leczonych natalizumabem z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC istnieje znaczące

ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Ryzyko reaktywacji wirusa jest większe u pacjentów wcześniej leczonych immunosupresyjnie i wzrasta z czasem trwania leczenia [51, 52]. W piśmiennictwie można znaleźć również pojedyncze doniesienia o wystąpieniu opryszczkowego zapalenia mózgu po rozpoczęciu terapii natalizumabem, z dobrym rokowaniem po odstawieniu leku i dożylniej terapii acyklowirem [53, 54]. W badaniach wykonanych w Szwecji oraz Stanach Zjednoczonych wśród pacjentów chorych na SM leczonych natalizumabem, zaobserwowano częstszą, niedotyczącą OUN, kliniczną reaktywację HSV-1, HSV-2 i VZV [55, 56].

Również inne przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu SM mogą powodować reaktywację wirusów z rodziny *Herpesviridae*. Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko glikoproteinie błony komórkowej CD25 na powierzchni limfocytów T i B, monocytów, makrofagów, komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*) i eozynofików [57]. Efekty oraz skuteczność leczenia preparatem oceniono w wielośrodkowych badaniach klinicznych CARE MS I (*Comparison of Alemtuzumab and Rebif[®] Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One*) oraz CARE MS II (*Comparison of Alemtuzumab and Rebif[®] Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two*) [58, 59]. Po 12-miesięcznej terapii alemtuzumabem w grupie 127 pacjentów obserwowano wystąpienie łagodnej klinicznej reaktywacji wirusów HSV lub VZV pod postacią zmian skórno-słuzówkowych u 3% badanych. Z kolei w grupie 243 pacjentów zastosowano profilaktykę doustną preparatem acyklowiru podczas terapii alemtuzumabem i przez miesiąc po jej zakończeniu, obserwując kliniczną reaktywację jedynie u 1% badanych [58, 60]. U żadnego chorego nie wykazano rozsianych zmian skórno-słuzówkowych, klinicznej reaktywacji pozostałych herpeswirusów czy też zapalenia mózgu o etiologii herpeswirusowej. W świetle przedstawionych badań zalecane jest profilaktyczne stosowanie acyklowiru w trakcie terapii alemtuzumabem. W 2017 roku opublikowano opis dwóch przypadków objawowego zakażenia CMV po kolejno 7 i 21 dniach terapii alemtuzumabem [61]. W obu przypadkach profilaktyczną terapię acyklowirem zastąpiono terapią gancyklowirem, uzyskując poprawę stanu klinicznego pacjentów.

Okrelizumab to kolejne przeciwciało monoklonalne zarejestrowane w 2016 roku przez Eu-

ropejską Agencję Leków oraz przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu SM. Punktem uchwytu okrelizumabu jest antygen CD20 na limfocytach B. W badaniu ORATORIO obejmującym ponad 600 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM porównano skuteczność oraz działania niepożądane okrelizumabu (n = 488) oraz placebo (n = 239). Obserwowano wystąpienie reaktywacji wirusów z rodziny *Herpesviridae* u 4,7% badanych przyjmujących lek oraz u 3,3% badanych otrzymujących placebo. Kliniczna manifestacja reaktywacji była łagodna do umiarkowanej [62]. W badaniach OPERA I i OPERA II porównywano działanie okrelizumabu (n = 417) z działaniem interferonu beta 1a (n = 418). Częstsze reaktywacje HSV oraz VZV obserwowano podczas terapii okrelizumabem (odpowiednio 5,9% i 3,4%) [63].

Lekiem zarejestrowanym w Europie w 2017 roku w terapii postaci rzutowo-remisyjnej SM o dużej aktywności jest kładrybina. Do tej pory znajdowała ona szerokie zastosowanie w leczeniu białaczki oraz chłoniaków nie-Hodgkina. Kładrybina, poprzez zmniejszenie liczby komórek CD4+, CD20+, CD8+ i komórek NK, hamuje aktywność choroby oraz postęp niepełnosprawności. W badaniu z zastosowaniem placebo zaobserwowano istotnie częstsze występowanie półpaśca w grupie otrzymującej kładrybinę, szczególnie u pacjentów z towarzyszącą limfocytopenią [64]. Zaleca się szczepienie osób rozpoczynających leczenie, które nie mają przeciwciał przeciwko VZV.

Teryflunomid jest szeroko stosowanym dostępnym lekiem modyfikującym przebieg SM, obecnie dostępnym w Polsce w ramach programu lekowego pierwszej linii. Preparat ten jest metabolitem leflunomidu, który od kilkudziesięciu lat znajduje zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Dokładny patomechanizm działania teryflunomidu nie jest wystarczająco poznany. W trakcie terapii preparatem nie obserwowano ciężkich klinicznie infekcji o etiologii *Herpesviridae*. W badaniu kontrolnym po 8,5 roku terapii dawkami 14 mg (n = 49) i 7 mg (n = 36) obserwowano natomiast częstsze występowanie łagodnych zmian zapalnych błony śluzowej i skóry okolicy warg o etiologii HSV w grupie poddanej terapii większą dawką (2,8% v. 1%) [65].

Podsumowanie

Od dawna rozważana jest rola wirusów w patogenezie stwardnienia rozsianego. Dotychczasowe badania dostarczają dowodów na różną seropre-

walencję zakażeń *Herpesviridae* u chorych na SM i w populacji ogólnej. Nie ma jednak ewidentnych dowodów na to, że wirusy te są czynnikiem rozpoczynającym reakcję autoimmunologiczną. Być może, obecność przeciwciał przeciwko herpeswirusom świadczy jedynie o dysregulacji immunologicznej towarzyszącej chorobie. Dalszych badań wymaga określenie wpływu leczenia modyfikującego przebieg choroby (immunomodulacyjnego) na reaktywację latentnych wirusów *Herpesviridae*, a tym samym na ryzyko infekcji oportunistycznych.

PIŚMIENNICTWO

- Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011; 29(2): 207–217, doi: [10.1016/j.ncl.2010.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.010), indexed in Pubmed: [21439437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439437/).
- Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20(3): 261–268, doi: [10.1097/WCO.0b013e32815610c2](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32815610c2), indexed in Pubmed: [17495618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495618/).
- Miszczak D, Słońska A, Golke A, et al. Strategie przetrwania herpeswirusów — latencja i apoptoza. *Postepy Hig Med Dosw.* 2013; 67: 276–87.
- Bieńkowska-Szewczyk L. Nowe szczepionki przeciw herpeswirusom i wektory herpeswirusowe w terapii człowieka. *Post Mikrob.* 2010; 49(3): 199–207.
- Herpesviruses. *Medical microbiology.* University of Texas Medical Branch at Galveston 1996.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007; 61(4): 288–299, doi: [10.1002/ana.21117](https://doi.org/10.1002/ana.21117), indexed in Pubmed: [17444504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444504/).
- Kohlmann R, Salmen A, Chan A, et al. Serological evidence of increased susceptibility to varicella-zoster virus reactivation or reinfection in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 21(14): 1823–1832, doi: [10.1177/1352458515576984](https://doi.org/10.1177/1352458515576984), indexed in Pubmed: [25828755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828755/).
- Ratchford JN, Costello K, Reich DS, et al. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology.* 2012; 79(19): 2002–2004, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182735d00](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182735d00), indexed in Pubmed: [23035072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035072/).
- Herget GW, Riede UN, Schmitt-Gräff A, et al. Generalized herpes simplex virus infection in an immunocompromised patient — report of a case and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2005; 201(2): 123–129, doi: [10.1016/j.prp.2004.12.003](https://doi.org/10.1016/j.prp.2004.12.003), indexed in Pubmed: [15901133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901133/).
- Kinchington PR, Leger AJ, Guedon JMG, et al. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae.* 2012; 3(1): 5, doi: [10.1186/2042-4280-3-5](https://doi.org/10.1186/2042-4280-3-5), indexed in Pubmed: [22691604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691604/).
- Eshleman E, Shahzad A, Cohrs R. Varicella zoster virus latency. *Future Virol.* 2011; 6(3): 341–355, doi: [10.2217/fvl.10.90](https://doi.org/10.2217/fvl.10.90), indexed in Pubmed: [21695042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695042/).
- Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, et al. Prevalence of herpes simplex virus infection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a case-control study in the north of Iran. *Arch Clin Infect Dis.* 2016; 11(3): 1–6, doi: [10.5812/archcid.36576](https://doi.org/10.5812/archcid.36576).
- Hawkes CH, Giovannoni G, Keir G, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114(6): 363–367, doi: [10.1111/j.1600-0404.2006.00677.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00677.x), indexed in Pubmed: [17083334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17083334/).
- Kang JH, Sheu JJ, Kao S, et al. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. *J Infect Dis.* 2011; 204(2): 188–192, doi: [10.1093/infdis/jir239](https://doi.org/10.1093/infdis/jir239), indexed in Pubmed: [21653524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653524/).
- Koros C, Ioannidis A, Acquaviva T, et al. SV1 and 2 detection in the CSF of multiple sclerosis patients by real-time PCR. *In Vivo.* 2014; 28(6): 1201–1205, indexed in Pubmed: [25398824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398824/).
- Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2008; 14(5): 595–601, doi: [10.1177/1352458507086425](https://doi.org/10.1177/1352458507086425), indexed in Pubmed: [18566025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566025/).
- Mancuso R, Delbue S, Borghi E, et al. Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple

- sclerosis. *J Med Virol*. 2007; 79(2): 192–199, doi: [10.1002/jmv.20777](https://doi.org/10.1002/jmv.20777), indexed in Pubmed: [17177306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177306/).
18. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, et al. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008; 63(3): 303–311, doi: [10.1002/ana.21316](https://doi.org/10.1002/ana.21316), indexed in Pubmed: [18306233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18306233/).
 19. Ferrante P, Mancuso R, Pagani E, et al. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack. *J Neurovirol*. 2000; 6(Suppl 2): S109–S114.
 20. Sanders VJ, Waddell AE, Felisan SL, et al. Herpes simplex virus in postmortem multiple sclerosis brain tissue. *Arch Neurol*. 1996; 53(2): 125–133, doi: [10.1001/archneur.1996.00550020029012](https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550020029012).
 21. Kollias CM, Huneke RB, Wigdahl B, et al. Animal models of herpes simplex virus immunity and pathogenesis. *J Neurovirol*. 2015; 21(1): 8–23, doi: [10.1007/s13365-014-0302-2](https://doi.org/10.1007/s13365-014-0302-2), indexed in Pubmed: [25388226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388226/).
 22. Kastrukoff L, Lau A, Kim S. Multifocal CNS demyelination following peripheral inoculation with herpes simplex virus type 1. *Ann Neurol*. 1987; 22(1): 52–59, doi: [10.1002/ana.410220113](https://doi.org/10.1002/ana.410220113).
 23. Chesnokova LS, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus infection mechanisms. *Chin J Cancer*. 2014; 33(11): 545–548, doi: [10.5732/cjc.014.10168](https://doi.org/10.5732/cjc.014.10168), indexed in Pubmed [25322867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25322867/).
 24. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2000; 11(2): 220–224, doi: [10.1097/00001648-200003000-00023](https://doi.org/10.1097/00001648-200003000-00023).
 25. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013; 19(2): 162–166, doi: [10.1177/1352458512449682](https://doi.org/10.1177/1352458512449682), indexed in Pubmed: [22740437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740437/).
 26. Haahr S, Höllsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol*. 2006; 16(5): 297–310, doi: [10.1002/rmv.503](https://doi.org/10.1002/rmv.503), indexed in Pubmed: [16927411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16927411/).
 27. Pender MP, Burrows SR. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin Transl Immunology*. 2014; 3(10): e27, doi: [10.1038/cti.2014.25](https://doi.org/10.1038/cti.2014.25), indexed in Pubmed: [25505955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25505955/).
 28. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007; 204(12): 2899–2912, doi: [10.1084/jem.20071030](https://doi.org/10.1084/jem.20071030), indexed in Pubmed: [17984305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17984305/).
 29. James J, Neas B, Moser K, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(5): 1122–1126, doi: [10.1002/1529-0131\(200105\)44:5<1122::aid-anr193>3.3.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::aid-anr193>3.3.co;2-4).
 30. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses*. 2014; 6(6): 2242–2258, doi: [10.3390/v6062242](https://doi.org/10.3390/v6062242), indexed in Pubmed: [24872114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872114/).
 31. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. <http://www.phmd.pl/stats.php?icid=1044688> (cited 2017 Feb 18).
 32. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, et al. Prevalence of cytomegalovirus in patients with multiple sclerosis: a case-control study in Northern Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2016; 9(7): e36582, doi: [10.5812/jjm.36582](https://doi.org/10.5812/jjm.36582), indexed in Pubmed: [27679707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679707/).
 33. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. US Pediatric MS Network. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2011; 76(23): 1989–1995, doi: [10.1212/WNL.0b013e31821e552a](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a), indexed in Pubmed: [21646624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646624/).
 34. Sundqvist E, Bergström T, Daialhosein H, et al. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(2): 165–173, doi: [10.1177/1352458513494489](https://doi.org/10.1177/1352458513494489), indexed in Pubmed: [23999606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999606/).
 35. Zivadinov R, Nasuelli D, Tommasi MA, et al. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients. *Neurol Res*. 2006; 28(3): 262–269, doi: [10.1179/016164106X98134](https://doi.org/10.1179/016164106X98134), indexed in Pubmed: [16687051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687051/).
 36. Vanheusden M, Stinissen P, 't Hart BA, et al. Cytomegalovirus: a culprit or protector in multiple sclerosis? *Trends Mol Med*. 2015; 21(1): 16–23, doi: [10.1016/j.molmed.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.002), indexed in Pubmed: [25500015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500015/).
 37. Hall C, Caserta M, Schnabel K, et al. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(1): 132–137, doi: [10.1086/516280](https://doi.org/10.1086/516280).
 38. Deschênes L, Joly J, Couillard M, et al. Seroprevalence of antibodies against human herpesvirus 6 in the Quebec city area. *Can J Infect Dis*. 1992; 3(4): 179–184, doi: [10.1155/1992/837029](https://doi.org/10.1155/1992/837029).
 39. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, et al. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet*. 1990; 335(8697): 1047–1050, doi: [10.1016/0140-6736\(90\)92628-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92628-u).
 40. Soldan S, Berti R, Salem N, et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med*. 1997; 3(12): 1394–1397, doi: [10.1038/nm1297-1394](https://doi.org/10.1038/nm1297-1394).
 41. Virtanen JO, Färkkilä M, Multanen J, et al. Evidence for human herpesvirus 6 variant A antibodies in multiple sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *J Neurovirol*. 2007; 13(4): 347–352, doi: [10.1080/13550280701381332](https://doi.org/10.1080/13550280701381332), indexed in Pubmed: [17849318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17849318/).
 42. Simpson S, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18(6): 799–806, doi: [10.1177/1352458511428081](https://doi.org/10.1177/1352458511428081), indexed in Pubmed: [22084489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22084489/).
 43. Gutiérrez J, Vergara MJ, Guerrero M, et al. Multiple sclerosis and human herpesvirus 6. *Infection*. 2002; 30(3): 145–149, doi: [10.1007/s15010-002-2056-7](https://doi.org/10.1007/s15010-002-2056-7).
 44. Simpson S, Taylor B, Burrows J, et al. EBV & HHV6 reactivation is infrequent and not associated with MS clinical course. *Acta Neurol Scand*. 2014; 130(5): 328–337, doi: [10.1111/ane.12268](https://doi.org/10.1111/ane.12268), indexed in Pubmed: [24893674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893674/).
 45. Cirone M, Cuomo L, Zoppetta C, et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: a study of t cell cross-reactivity to viral and myelin basic protein antigens. *J Med Virol*. 2002; 68(2): 268–272, doi: [10.1002/jmv.10190](https://doi.org/10.1002/jmv.10190).
 46. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92(16): 7440–7444, doi: [10.1073/pnas.92.16.7440](https://doi.org/10.1073/pnas.92.16.7440).
 47. Pfender N, Jelcic I, Linnebank M, et al. Reactivation of herpesvirus under fingolimod: a case of severe herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2015; 84(23): 2377–2378, doi: [10.1212/WNL.0000000000001659](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001659), indexed in Pubmed: [25957334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957334/).
 48. Ikumi K, Ando T, Katano H, et al. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3(4): e247, doi: [10.1212/NXI.0000000000000247](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000247), indexed in Pubmed: [27308307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308307/).
 49. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator risk evaluation and mitigation strategy (REMS) guide to important safety information: using Gilenya® in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. http://www.pdr.net/labels/Communications/1000176/GYA-1282203%20-%20Gilenya%20REMS%20Guide%20to%20Important%20Safety%20Information_sep.pdf (2018 Feb 15).
 50. Manuel RJ, Lynn M, Carlos KM, et al. Facial herpes simplex virus type 1 infection in a patient with multiple sclerosis on fingolimod. *Am J Med Case Reports*. 2015; 3(5): 144–145, doi: [10.12691/ajmcr-3-5-7](https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-5-7).
 51. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366(20): 1870–1880, doi: [10.1056/NEJMoa1107829](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829), indexed in Pubmed: [22591293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591293/).
 52. Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report highlighting clinical and MRI features. *Malays J Med Sci*. 2016; 23(5): 91–95, doi: [10.21315/mjms2016.23.5.12](https://doi.org/10.21315/mjms2016.23.5.12), indexed in Pubmed: [27904430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904430/).
 53. Sharma K, Ballham SA, Inglis KEA, et al. Does natalizumab treatment increase the risk of herpes simplex encephalitis in multiple sclerosis? Case and discussion. *Mult Scler Relat Disord*. 2013; 2(4): 385–387, doi: [10.1016/j.msard.2013.02.006](https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.02.006), indexed in Pubmed: [25877850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877850/).
 54. Kwiatkowski A, Gallois J, Bilbault N, et al. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18(6): 909–911, doi: [10.1177/1352458511428082](https://doi.org/10.1177/1352458511428082), indexed in Pubmed: [22048950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048950/).
 55. Holmén C, Piehl F, Hillert J, et al. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011; 17(6): 708–719, doi: [10.1177/1352458510394701](https://doi.org/10.1177/1352458510394701), indexed in Pubmed: [21228027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228027/).
 56. Robles L, Prieto G, Rivera VM, Hutton GJ. Occurrence of herpes zoster in multiple sclerosis patients treated with natalizumab maxine mesinger multiple sclerosis comprehensive care center. https://www.bcm.edu/neurology/pdf/poster_msc_Zoster.pdf (2018 Feb 15).
 57. Gensicke H, Leppert D, Yaldizli Ö, et al. Monoclonal antibodies and recombinant immunoglobulins for the treatment of multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2012; 26(1): 11–37, doi: [10.2165/11596920-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11596920-000000000-00000), indexed in Pubmed: [22171583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171583/).
 58. Cohen J, Coles A, Arnold D, et al. 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*. 2012; 380(9856): 1819–1828, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61769-3), indexed in Pubmed: [23122652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122652/).
 59. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther*

- Adv Neurol Disord. 2015; 8(1): 31–45, doi: [10.1177/1756285614563522](https://doi.org/10.1177/1756285614563522), indexed in Pubmed: [25584072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584072/).
60. Abstract: Herpes Infection Risk Reduced with Acyclovir Prophylaxis After Alemtuzumab (The 27th Annual Meeting of the CMSC and the 5th Co-operative Meeting of the CMSC-ACTRIMS). <https://cmsc.confex.com/cmsc/2013/webprogram/Paper1358.htm> (2017 Mar 11).
61. Clerico M, De Mercanti S, Artusi CA, et al. Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler*. 2017; 23(6): 874–876, doi: [10.1177/1352458516688350](https://doi.org/10.1177/1352458516688350), indexed in Pubmed: [28290755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290755/).
62. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Oratorio Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 209–220, doi: [10.1056/NEJMoa1606468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468), indexed in Pubmed: [28002688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002688/).
63. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Opera I and Opera II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 221–234, doi: [10.1056/NEJMoa1601277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277), indexed in Pubmed: [28002679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002679/).
64. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 416–426, doi: [10.1056/NEJMoa0902533](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533), indexed in Pubmed: [20089960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/).
65. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. 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*. 2012; 18(9): 1278–1289, doi: [10.1177/1352458512436594](https://doi.org/10.1177/1352458512436594), indexed in Pubmed: [22307384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22307384/).