

## NEUROLOGIA

# W leczeniu stwardnienia rozsianego wyzwaniem pozostaje właściwy dobór terapii

– Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia stwardnienia rozsianego zależy od doboru terapii. Nie wolno zapominać, że choroba ta jest niezwykle heterogenna i jej przebieg może być bardzo różny u poszczególnych pacjentów – wskazuje dr n. med. Aleksandra Podlecka-Piętowska z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, podkreślając konieczność personalizacji leczenia.

– Choć wszyscy neurologowie wiedzą, że terapię stwardnienia rozsianego (SM) należy zaczynać na jak najwcześniejszym etapie choroby, a możliwości wyboru leków są ogromne, ich dobranie może narażać na pewnych trudności – podkreśliła podczas wykładu poświęconego personalizacji leczenia stwardnienia ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na układ immunologiczny, który miał miejsce w trakcie VI Konferencji Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, 19 stycznia br. w Warszawie, dr n. med. Aleksandra Podlecka-Piętowska z Katedry i Kliniki Neurologii WUM.

Ekspertka zwróciła uwagę, że cała odpowiedzialność za wybór leku spada na lekarzy neurologów. Trudność tego wyboru można humorystycznie przyrównać do „Bajeczki o osiołku” Aleksandra Fredry, w której tytułowy osiołek nie mógł się zdecydować, czy zjeść owies czy siano: „Uchem strzyże, głową kręci. I to pachnie, i to ńci”. Niestety wybór odpowiedniej terapii jest sprawą bardzo poważną, często decydującą o stanie osoby z SM w przyszłości. Problemem jest brak jednoznacznych standardów postępowania, ale oczywiście można się do nich zbliżyć.

## Licz się właściwy dobór terapii do aktywności choroby

– Skuteczność farmakoterapii jest bardzo ważna. Zdajemy sobie sprawę, że im wcześniej rozpoczniemy skuteczną terapię, tym lepsze będą długoterminowe wyniki leczenia, a co za tym idzie – sprawność osoby z SM w przyszłości. Wczesne zastosowanie odpowiedniej dla danego pacjenta terapii nie tylko pozwala uniknąć rzutów i postępu choroby, ale może także poprawić stan chorego i spowodować, że ustąpią dotychczasowe objawy – wyliczała.

Ekspertka zwróciła uwagę, że podejmując decyzję dotyczącą wyboru terapii, trzeba

się zastanowić, z jakim pacjentem mamy do czynienia. – Trzeba rozważyć, czy ważny jest czas, w jakim terapia ma zadziałać, czy też np. z uwagi na stan zdrowia pacjenta może on dłużej poczekać na efekt zastosowanego leczenia – wskazywała. Jak wyjaśniała, przykładowo natalizumab działał bardzo szybko; w przypadku wielu preparatów okres „rozpędzania się” jest dłuższy. – Jest to widoczne w przypadku terapii opierających się na zasadzie rekonstrukcji układu immunologicznego (kladrybina, alemtuzumab). Co prawda, po pierwszym cyklu leczenia widać dość szybko pewne efekty, jednak pełna skuteczność terapii jest osiągana po drugim cyklu, czyli trwa to ponad rok.

## Personalizacja podstawą sukcesu

Ekspertka przywołała przykład dwóch strategii leczenia pacjentów chorujących na SM – duńskiej i szwedzkiej – i porównała je ze sobą. – Zestawienie efektów leczenia SM w dwóch skandynawskich społeczeństwach, duńskim i szwedzkim, pokazało, że Szwedzi, którzy wcześniej u chorych z wysoką aktywnością SM zastosowali terapię wysoko efektywną, jak HET (Highly Effective Treatment), osiągnęli lepsze efekty kliniczne. Pacjenci mieli mniej rzutów i rzadziej, a jeśli już, to zdecydowanie później obserwowano u nich postęp niepełnosprawności – poinformowała.

– Jeżeli przeanalizujemy model szwedzki, okaże się, że w tym postępowaniu wcześniej wyselekcjonowani są pacjenci z aktywną postacią SM i od początku otrzymują oni terapię wysoko skuteczną. Czyli tak naprawdę została zastosowana znacznie lepsza personalizacja leczenia – podkreśliła. Dodaje, że skuteczny lek nie w przypadku każdego pacjenta będzie oznaczał takie samo leczenie. – W przypadku leków, które mają umiarkowane działanie, też mamy dostępne badania pokazujące, że po 8, 9 i 10 latach, tak jak w przypadku fumar-

ny dimetylu, wielu pacjentów jest w bardzo dobrym stanie klinicznym – nie ma rzutów i nie ma postępu niepełnosprawności. To pokazuje, że wracamy do punktu wyjścia. W jaki sposób selekcjonować pacjentów, i które leki im podać, zwłaszcza że powinniśmy także brać pod uwagę kwestię bezpieczeństwa terapii – wskazała.

## Właściwy dobór leku

Dr Aleksandra Podlecka-Piętowska zwróciła uwagę, że na dobór najefektywniejszej terapii dla pacjenta chorującego na stwardnienie rozsiane mają wpływ takie czynniki, jak: stopień ciężkości choroby, wcześniejsze leczenie, wiek pacjenta i związane z wiekiem choroby współistniejące.

– Jeżeli mamy chorego, który ma dużą radiologiczną aktywność choroby, zle czynnikami prognostyczne, to mamy do czynienia z klasycznym przypadkiem, kiedy trzeba podać jak najwcześniejszą terapię wysoko efektywną – rekomendowała, dodając, że na szczęście ci chorzy są w mniejszości.

– Przy doborze najefektywniejszego leczenia nie możemy zapominać o tym, że poza wymienionymi wcześniej chorymi mamy dużą grupę pacjentów chorujących łagodnie. Dlatego też musimy różnicować terapię i zaplanować ją nie na 5 czy 10 lat, ale na 20 czy 30 – tłumaczyła.

– Islandczycy przeanalizowali pacjentów ze stwardnieniem rozsianym obserwowanych przez 50 lat (1950–1999), w czasach, gdy nie było dostępne leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT). Po 30 latach od rozpoznania SM 52 proc. chorych miało niewielką lub umiarkowaną niepełnosprawność – EDSS ≤ 3,5 (EDSS – Expanded Disability Status Scale – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności) – wskazała.

## Układ immunologiczny też się starzeje

Neurolog zwróciła także uwagę, że układ immunologiczny, podobnie jak inne układy i narządy, starzeje się, co może istotnie



Fot. Płanek Hydzik



dr Aleksandra Podlecka-Piętowska: *Obniżoną odpowiedź humoralną na szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 obserwowaliśmy u pacjentów przyjmujących terapię anty-CD20 oraz agonistów receptora fosforanu sfgingozyny. W przypadku natalizumabu 100 proc. pacjentów uzyskało odpowiedź immunologiczną*

zmienić odpowiedź na zastosowaną terapię i zwiększyć ryzyko powikłań.

– Im jesteśmy starsi, tym zwiększa się w układzie immunologicznym liczba m.in. cytokin prozapalnych. Wraz z ich wzrostem większe jest z kolei ryzyko powikłań związanych z leczeniem immunosupresyjnym – wskazała.

Ekspertka przypomniała, że ze starzeniem się organizmu ściśle powiązane jest występowanie chorób współistniejących. U starszych pacjentów rozwijają się choroby sercowo-naczyniowe, choroby układu

kostno-stawowego, choroby metaboliczne, inne choroby neurodegeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego, co ogranicza możliwość stosowania niektórych terapii, z uwagi na ich mechanizm działania. Z wiekiem wzrasta też liczba nowotworów. – Musimy oszacować korzyści z terapii i potencjalne ryzyko powikłań. Dobierając leczenie, trzeba zwracać uwagę nie tylko na skuteczność terapii, ale również na to, żeby leczenie było bezpieczne przez wiele lat – rekomendowała.

Wskazała, że są leki, które krótko działają na układ immunologiczny, np. interferon beta, fumaran dimetylu czy natalizumab, i takie, które działają dłużej, np. przeciwciała anty-CD20. – Dobierając terapię dla konkretnego pacjenta, nie możemy zapominać, że obie grupy terapii mają swoje wady i zalety – mówiła.

## Elastyczność postępowania

Dr Aleksandra Podlecka-Piętowska zaznaczyła, że w przypadku leków krótko działających na układ immunologiczny mamy możliwość większej elastyczności postępowania, a w przypadku tych, których efekt jest długotrwały, zmiana terapii jest utrudniona. Przyczyną zmiany terapii mogą być różne: nieskuteczność leczenia pełna lub częściowa, działania niepożądane, planowana lub aktualna ciąża.

– W przypadku wielu leków powinniśmy przed zastosowaniem kolejnej terapii zrobić przerwę w podawaniu leków. W zależności od terapii może ona wynosić od kilku dni do nawet kilkunastu miesięcy. Niestety, nie zawsze jest to możliwe. Mam tu np. na myśli sytuację, gdy do odstawienia terapii doszło z powodu braku skuteczności. W takim wypadku mamy do czynienia z nakładaniem się różnych mechanizmów immunologicznych – wyjaśniała.

## Leczenie immunosupresyjne a szczepienia, choroby infekcyjne i nowotworowe

Neurolog odniosła się także do budzących zainteresowanie kwestii dotyczących skuteczności szczepień ochronnych podawanych chorym na stwardnienie rozsiane w trakcie leczenia.

– Zdecydowaną większość chorych cechowała bardzo dobra odpowiedź humoralna na podane szczepienia. Problem pojawił się

tylko i wyłącznie w powstawaniu odpowiedzi humoralnej po szczepieniu w przypadku terapii anty-CD20 i leczenia agonistami receptora fosforanu sfgingozyny – wyjaśniła. – Właśnie ukazała się polska publikacja naukowa, której jestem współautorką. Jej tematem jest odpowiedź immunologiczna na szczepienie anty-SARS-CoV-2 u pacjentów otrzymujących DMT. Praca pokazuje, że odpowiedź humoralna w przypadku szczepień przeciwko COVID-19 u większości chorych jest bardzo dobra. Obniżoną odpowiedź humoralną obserwowaliśmy u chorych przyjmujących terapię anty-CD20 oraz agonistów receptora fosforanu sfgingozyny.



dr Aleksandra Podlecka-Piętowska: *Jeżeli chory ma dużą radiologiczną aktywność choroby i zle czynniki prognostyczne, to trzeba podać jak najwcześniej HET. Mamy też dużą grupę pacjentów chorujących łagodnie. Dlatego musimy różnicować terapię i zaplanować ją nie na 5 czy 10 lat, ale na 20 czy 30*



Fot. iStockphoto

Na drugim biegunie znalazł się natalizumab, w przypadku którego 100 proc. pacjentów uzyskało odpowiedź immunologiczną – podkreśliła.

– W przypadku leczenia immunosupresyjnego należy również uwzględnić cięższy przebieg chorób infekcyjnych. Tak też było w przypadku COVID-19. Zdecydowana większość leczonych przez nas pacjentów przeżyła zakażenie SARS-CoV-2 dosyć

łagodnie bądź umiarkowanie. Cięższą postacią obserwowano u pacjentów leczonych przeciwciałami anty-CD20, choć były to rzadkie przypadki – opowiadała.

Dodała: – Trzeba również mieć na względzie inne infekcje. Dobierając leczenie, należy wziąć pod uwagę, jakie jest narażenie pacjenta na choroby infekcyjne. Niskie ryzyko rozwoju infekcji mają: interferony beta, octan glatirameru, teryflunomid, natalizumab i fumaran dimetylu, umiarkowane: agoniści receptora fosforanu sfgingozyny i kladrybina, a umiarkowane do wysokiego: przeciwciała anty-CD20 i alemtuzumab.

Kolejnym niepokojącym pacjentów problemem jest ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej podczas leczenia stwardnienia rozsianego. – U pacjentów stosujących leki o działaniu immunosupresyjnym: agoniści receptora fosforanu sfgingozyny, alemtuzumab, kladrybinę, okrelizumab,

– Konieczne trzeba podkreślić, że powikłania terapii stwardnienia rozsianego są bardzo rzadkie, ale niestety potrafią mieć ciężki przebieg. To pokazuje, że nie powinniśmy się ich bać, należy je stosować, jednocześnie monitorując potencjalne działania niepożądane. W ten sposób minimalizujemy ryzyko pojawienia się ich.

Zwróciła uwagę, że obecnie stwardnienie rozsiane nie jest również przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę. – Długo nie zabrania się osobom z SM planować potomstwa. Coraz częściej widzimy młode kobiety z SM w ciąży. Dzieje się to na tyle często, że zaczynamy ten stan traktować jako normę. Na szczęście mamy obecnie w dyspozycji całą grupę leków, które to umożliwiają – powiedziała.

Dodała: – Zawsze oceniamy, czy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

Obecnie w naszej klinice podajemy natalizumab trzem pacjentkom w ciąży z wysoką aktywnością choroby. Niedawno jedna z naszych pacjentek urodziła zdrowego syna. Nasze doświadczenie w prowadzeniu takich chorych systematycznie zwiększa się.

## Ważne czynniki prognostyczne

Dr Aleksandra Podlecka-Piętowska zwróciła uwagę, że rozpoczynając terapię stwardnienia rozsianego, trzeba zadać sobie pytanie, jak aktywna jest choroba, czy pacjent ma dobre czy zle czynniki prognostyczne, jak szybko powinien zadziałać lek. Należy także wziąć pod uwagę wiek pacjenta, choroby współistniejące, zawód i styl życia.

Zastanowienia i przedyskutowania z pacjentem wymaga również cel leczenia.

– Trzeba rozważyć wpływ na układ immunologiczny, uwzględniając zalety jednej i drugiej strategii stosowania leków, pamiętając przy tym, że leczymy dziś, planując jutro chorego. A pacjenci często nie rozumieją wszystkich następstw wynikających z mechanizmu działania zastosowanych terapii, w tym faktu, że leki o długotrwałym wpływie na układ immunologiczny, odbierają lekarzom elastyczność w działaniu – zaznaczyła.

Helena Berc

