

NEUROLOGIA

Małgorzata SOLARCZYK

Planując terapię SM, neurolog

Kluczowe znaczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ma wczesne wykrycie choroby oraz wdrożenie spersonalizowanej i dobrze zaplanowanej terapii.

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną i neurozwyrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o złożonej etiologii oraz heterogennym obrazie klinicznym. W przebiegu SM dochodzi do różnoczasowego powstawania rozszanych ognisk demielinizacji oraz zwyrodnienia w istocie białej i szarej OUN. Ostateczną konsekwencją procesu chorobowego jest zróżnicowany pod względem przebiegu i wariantu klinicznego postęp niepełnosprawności, a także narastanie deficytów funkcji poznawczych. Szczyt zapadalności na stwardnienie rozsiane przypada na okres między 20. a 40. rokiem życia. W związku z odmienną etiopatogenezą różnych wariantów klinicznych SM choroba wymaga zindywidualizowanego postępowania terapeutycznego. Obecnie refundowanych jest 14 leków na SM. Wielość alternatyw pozwala uwzględniać możliwie największą liczbę czynników w doborze terapii modyfikującej przebieg choroby. Stanowiska specjalistów dotyczące wskazań do wdrożenia terapii są zróżnicowane. Część neurologów jest zdania, że dopiero pojawienie się, klinicznie izolowanego zespołu (*clinically isolated syndrome* – CIS) o podłożu demielinizacyjnym stanowi wskazanie do wszczęcia leczenia, a sam wynik badania rezonansem magnetycznym nie jest wystarczający do zdiagnozowania choroby. Inni dowodzą, że nie można bagatelizować takich objawów, jak drętwienie kończyn czy zawroty głowy, ponieważ mogą one świadczyć o początku choroby, która w perspektywie 5–10 lat jest w stanie rozwinąć się w pełnoobjawowe SM. Dlatego terapię należy rozpocząć jak najszybciej.



„ Prof. Krzysztof Selmaj: Strategia zmiany leczenia wymaga uwzględnienia dwóch parametrów: z jednej strony czasu odbudowy układu immunologicznego, aby uniknąć nakładania się działania leków i wywołania objawów niepożądanych, a z drugiej – czasu do reaktywacji choroby po zaprzestaniu leczenia, gdyż po odstawieniu niektórych leków dochodzi do gwałtownego nawrotu aktywności choroby

– W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym SM nie należy opóźniać leczenia, bo prowadzi to do rozwinięcia się zmian neurodegeneracyjnych, atrofii mózgu, niepełnosprawności i w konsekwencji pogorszenia się stanu pacjenta. Rozwój choroby powoduje bowiem, że zmniejsza się rezerwa neurologiczna, a im większa rezerwa neurologiczna w mózgu pacjenta, tym większy potencjał do naprawy – mówił prof. Krzysztof Selmaj, kierownik Katedry Neurologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

W rzutowo-remisyjnej postaci choroby, która występuje u 80 proc. pacjentów z SM,

rzuty mogą się pojawić w ciągu 5–6 lat od jej zdiagnozowania i przeplatać się z okresami bezobjawowymi. Połowa rzutów w początkowej fazie może powodować niesprawność neurologiczną na poziomie 1 proc. Obecność niepełnosprawności pozostałej po pierwszym rzucie jest silnie skorelowana z niepełnosprawnością w przyszłości. Wskutek niezastosowania odpowiednio wcześniej skutecznej terapii pacjent już po 7 latach od rozpoznania choroby może osiągnąć stopień 4.0 w skali EDSS (skala niewydolności ruchowej Kurtzkego). W tej sytuacji pomimo iniekcji interferonów, czyli leków pierwszej linii modyfikujących

przebieg choroby, ok. 74 proc. chorych doświadczy rzutu SM w pierwszych dwóch latach leczenia, a u 21 proc. z nich EDSS pogorszy się o 1 punkt.

Duże zmiany przy podejmowaniu terapii u pacjentów z SM przyniosła ostatnia modyfikacja kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2017 r. Dzięki niej dwa razy więcej (68 proc.) pacjentów z CIS ma zdiagnozowane SM w porównaniu z kryteriami z roku 2010.

Leczenie eskalacyjne czy indukcyjne

Mnogość dostępnych opcji terapeutycznych w SM powoduje, że modyfikacja terapii jest nie tylko możliwa, ale też coraz częściej stosowana. Dlatego toczy się dyskusja, kiedy lekarze powinni stosować leczenie eskalacyjne, a kiedy indukcyjne.

– *Obie strategie mają wady i zalety. Leczenie eskalacyjne uwzględnia czas utrzymania się efektów farmakologicznych leków oraz ich wpływ na układ immunologiczny. Dzięki temu można zachować otwartą drogę do zastosowania innych terapii. Niestety czasem dochodzi do nieodwracalnych zmian neurodegeneracyjnych. Z kolei podejście indukcyjne daje większe prawdopodobieństwo powstrzymania progresji choroby, ale może zamykać drogę do kolejnych opcji leczenia* – wyjaśnił prof. Selmaj.

W Polsce refundowana ścieżka terapeutyczna opiera się na modelu terapii eskalacyjnej, co oznacza zastosowanie leków o łagodniejszym działaniu w pierwszej linii leczenia. Do tej grupy należy 8 produktów, m.in. interferony β , octan glatirameru czy fumaran dimetylu. Dopiero kiedy pacjent nie reaguje na te leki bądź wykazuje nietolerancję i mimo leczenia dochodzi do nasilenia aktywności rzutowej i radiologicznej, neurolog może włączyć bardziej efektywną terapię, w tym rekonstytucyjną. Wśród leków drugiej linii dostępne są m.in. natalizumab czy fingolimod.

Wyjątkowa ostrożność u kobiet w ciąży

Ponad połowę pacjentów z SM stanowią kobiety, wśród nich pacjentki planujące ciążę lub będące w ciąży. W tej grupie od początku należy wyjątkowo ostrożnie dobrać terapię.

– *O ile podawanie takich leków, jak kladrybina, fingolimod czy teryflunomid, należy przerwać w okresie ciąży, gdyż są toksyczne dla płodu, o tyle terapię natalizumabem, fumaranem dimetylu, glatiramerem i interferonem β , okrelizumabem i alemtuzumabem można kontynuować, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko. Dowodów*

myśli jak szachista

” Wieloletnie planowanie leczenia z uwzględnieniem czasu do rekonstrukcji układu immunologicznego przed podaniem kolejnego leku, czyli tzw. sequencing, to nowe podejście, które zmienia myślenie o długoterminowym leczeniu chorych na SM

bezpieczeństwa dla kilku leków na razie nie mamy. Pewne jest natomiast, że ciężarnym i płodom nie szkodzi natalizumab i glatiramer – mówił prof. Selmaj.

Stwardnienie rozsiane – choroba na całe życie

Badania dowodzą, że w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia u ok. 30 proc. chorych na SM zachodzi potrzeba zmiany terapii. Powodem jest zmiana aktywności choroby, ustanie działania leku albo skutki uboczne nie do zaakceptowania przez pacjenta. Profesor Selmaj zaznaczył, że decyzję o zmianie leczenia neurolog zawsze musi podejmować wspólnie z pacjentem.

– Lekarz powinien wziąć pod uwagę aktywność choroby w danym okresie, ale również umieć przewidzieć, w którym kierunku oraz z jaką intensywnością choroba będzie się rozwijać u danego pacjenta w perspektywie kilkunastu lat. Nie bez znaczenia są prefe-

rencje chorego co do sposobu przyjmowania leku: doustnie lub w iniekcjach. Ważny jest także rodzaj pracy pacjenta oraz jego plany życiowe. Przy rekomendacji danej terapii należy bezwzględnie poinformować chorego o możliwych skutkach ubocznych – dodał prof. Selmaj.

Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na dobór terapii jest oddziaływanie leku na układ immunologiczny pacjenta. Leki immunomodulujące mają krótkotrwały wpływ na układ immunologiczny, dzięki czemu możliwa jest elastyczna zmiana leczenia, tak aby nie dopuścić do nakładania się na siebie efektów terapii. Do leków o krótkotrwałym wpływie na układ immunologiczny, od kilku dni do kilku miesięcy, należą: octan glatirameru, interferony, fumaran dimetylu, teryflunomid i natalizumab. W razie potrzeby zmiany terapii można szybko przestawić pacjenta na inną. Długofalowy wpływ na układ immunologiczny wywierają leki immunodeplecyjne, do których należą okrelizumab, alemtuzumab i klatrybina. W przypadku alemtuzumabu dopiero po 12 miesiącach od odstawienia leczenia układ immunologiczny powraca do stanu sprzed terapii. W przypadku okrelizumabu mediana czasu do odbudowy liczby limfocytów B do poziomu wyjściowego lub dolnej granicy normy wynosi ok. 1,5 roku (72 tygodnie). W wypadku kladrybiny liczba limfocytów u ponad 75 proc. pacjentów powraca do normy po 144 tygodniach.

Zastosowanie leków immunomodulujących o krótkim czasie oddziaływania na

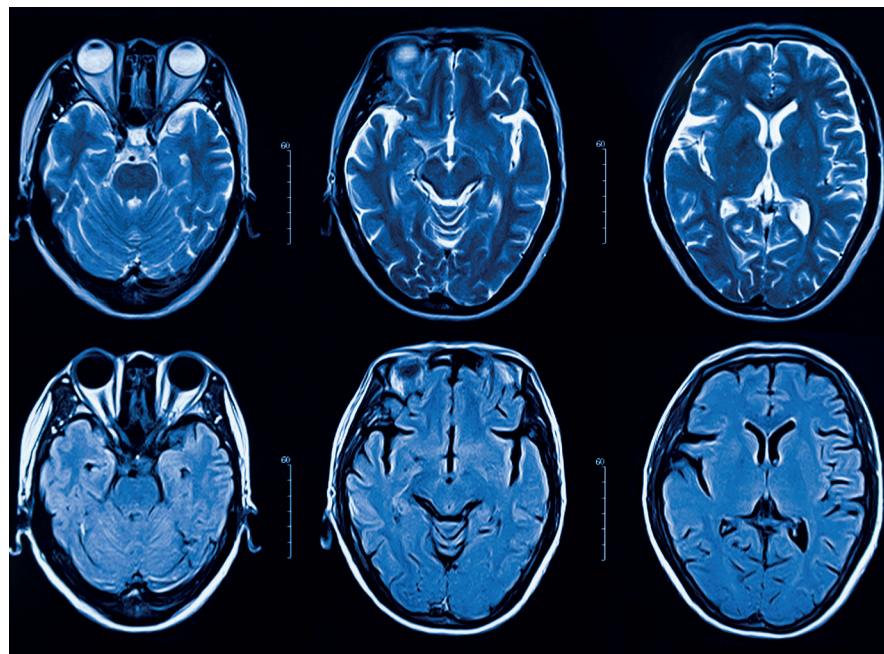


foto: istockphoto.com

” Zastosowanie leków immunomodulujących o krótkim czasie oddziaływania na układ immunologiczny daje gwarancję elastyczności, a więc można wcześniej wprowadzić kolejne leczenie, jeżeli terapia okaże się nieskuteczna. Zastosowanie na samym początku leczenia immunodeplecyjnego o długim czasie oddziaływania na układ immunologiczny uniemożliwia szybkie wdrożenie kolejnej terapii w razie jego nieskuteczności

układ immunologiczny daje gwarancję elastyczności, a więc można wcześniej wprowadzić kolejne leczenie, jeżeli terapia okaże się nieskuteczna. Zastosowanie na samym początku leczenia immunodeplecyjnego o długim czasie oddziaływania na układ immunologiczny uniemożliwia szybkie wdrożenie kolejnej terapii w razie jego nieskuteczności. Wpływ na układ immunologiczny utrzymuje się przez ponad 1,5 roku. Dlatego zgodnie ze strategią sequencingu leki te powinny być stosowane w kolejnych liniach leczenia. Jedynie w niektórych przypadkach zaleca się od razu terapię rekonstruktoryjną. W Polsce w pierwszym rzucie jest ona finansowana tylko w agresywnej postaci choroby.

– Sytuacja przypomina nieco podpisywanie umowy abonenckiej w telefonii komórkowej. Umowę zawieramy na rok, innym razem na cztery lata, bo wydaje się atrakcyjna. Jednak później okazuje się, że coś w niej nie działa i chcielibyśmy ją zakończyć. Nie jest to jednak możliwe w krótkim czasie. Podobnie jest w przypadku terapii, które mają długoterminowy wpływ na układ immunologiczny –

tłumaczył prof. Selmaj. Wieloletnie planowanie leczenia z uwzględnieniem czasu do rekonstrukcji układu immunologicznego przed podaniem kolejnego leku, czyli tzw. sequencing, to nowe podejście, które zmienia myślenie o długoterminowym leczeniu chorych na SM.

– Strategia zmiany leczenia wymaga uwzględnienia dwóch parametrów: z jednej strony czasu odbudowy układu immunologicznego, aby uniknąć nakładania się działania leków i wywołania objawów niepożądanych, a z drugiej – czasu do reaktywacji choroby po zaprzestaniu leczenia. Ten drugi parametr jest bardzo ważny, gdyż po odstawieniu niektórych leków dochodzi do gwałtownego nawrotu aktywności choroby, tzw. zespołu z odbicia (rebound). Zmiana leczenia wymaga wprowadzenia nowego leku niezbyt wcześnie, aby uniknąć sumowania hamującego wpływu na układ immunologiczny, ale też niezbyt późno, aby zapobiec nawrotowi choroby – dodał prof. Selmaj.

Współpraca: Monika Stelmach



foto: istockphoto.com