

NEUROLOGIA



fot. istockphoto.com

Monika STELMACH

Długofalowe planowanie terapii

Możliwości leczenia stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM), w tym najczęstszej rzutowo-remisyjnej postaci choroby, w ostatnich latach znacząco się zwiększyły. Planując leczenie, trzeba pamiętać o tym, że SM to choroba na całe życie, w dodatku postępująca, i zachować elastyczność w razie potrzeby zmiany terapii.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, postępującą i wieloogniskową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Bezpośrednia przyczyna nie jest znana, ale przyjmuje się uwarunkowania autoimmunologiczne. Początkiem SM – głównie u młodych dorosłych – jest pojawienie się klinicznie izolowanego zespołu (*clinically isolated syndrome* – CIS) objawów o podłożu demielinizacyjnym. Następnie u większości pacjentów choroba przebiega jako postać rzutowo-remisyjna (*relapsing-remitting multiple sclerosis* – RRMS). Charakteryzuje się ona występowaniem okresów rzutów przeplatanych z fazami bezobjawowymi – remisji. Według różnych szacunków ta postać stanowi 60–80 proc. wszystkich przypadków SM. U części chorych przebieg jest pierwotnie albo wtórnie postępujący.

Choroba nieleczona albo nieskutecznie leczona

Chociaż aktywność choroby i jej następstwa są różne u poszczególnych osób, nieleczona albo nieskutecznie leczona SM zawsze prowadzi do systematycznego pogarszania się stanu pacjenta, a w konsekwencji do niesprawności. Z tego względu tak ważne jest szybkie rozpoznanie i w razie potrzeby wdrożenie leczenia, a następnie monitorowanie efektów oraz zmiana terapii w zależności od rozwoju choroby. Mimo że SM jest nieuleczalne, to postęp w dziedzinie neuroimmunologii, inżynierii genetycznej i biologii molekularnej przyniósł przełom w jego terapii. W ostatnich latach rejestrowanych jest coraz więcej nowych preparatów o różnych mechanizmach działania, dzięki czemu istnieje wybór metod leczenia.

Nowoczesne leki zmieniają sposób myślenia o SM. Wcześniej pacjenci byli skazani na postępującą niesprawność. Dzisiaj podstawowym celem terapii jest zatrzymanie postępu choroby, rozumiane jako nieobecność rzutów, brak progresji w skali niewydolności ruchowej EDSS oraz niewystępowanie nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego. Pacjenci dobrze leczeni mają szansę

na realizację planów zawodowych i związanych z założeniem rodziny.

– *Stwardnienie rozsiane zwane jest chorobą o stu twarzach, dlatego że każdy pacjent może chorować nieco inaczej. Mnogość terapii umożliwia nam – lekarzom – personalizację leczenia, ale z drugiej strony stanowi wyzwanie w związku z koniecznością doboru odpowiedniego leczenia u danego pacjenta. Mamy dwa kluczowe momenty w leczeniu osoby z rozpoznaniem SM. Pierwszy to inicjacja terapii, drugi – również bardzo istotny – to konieczność jej zmiany* – mówi dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii w Zabrzu SUM.

Pomiędzy optymalną terapią a głosem pacjenta

Pierwsza terapia ma wpływ na dalszy przebieg choroby. Najpierw dominuje proces zapalny, z którym lekarze potrafią sobie poradzić za pomocą dostępnych leków. Na tym etapie neurodegeneracja jest na stosunkowo niskim poziomie, a pacjent zwykle w dobrym stanie neurologicznym. Dlatego właściwe leczenie, szybko wdrożone od samego początku choroby jest najbardziej skuteczne. Aby optymalnie dobrać terapię, należy ustalić fenotyp, zaawansowanie i czynniki prognostyczne. Znaczenie w podejmowaniu decyzji mają choroby współistniejące i mechanizm działania leku: efektywność, tolerancja oraz forma i sposób podawania. Dziś w pierwszej linii leczenia mamy do dyspozycji 8 różnych leków, takich jak interferony beta, octan glatirameru czy fumaran dimetylu. W drugiej linii leczenia możemy wykorzystać natalizumab oraz fingolimod. – *Istotną wskazówką jest zależność skuteczności terapii od wieku pacjenta i czasu trwania choroby. Im pacjent dłużej choruje, tym aktywność rzutowa choroby jest mniejsza. Podobnie jest, jeśli chodzi o wiek. Im młodszy pacjent, tym aktywność rzutowa większa, a spada wraz z upływem czasu. Leczenie zastosowane na początku, u młodego człowieka jest najbardziej skuteczne. Poza aktywnością rzutową ważnym elementem jest zatrzy-*



”

Dzisiaj podstawowym celem terapii stwardnienia rozsianego jest zatrzymanie postępu choroby, rozumiane jako nieobecność rzutów, brak progresji w skali niewydolności ruchowej EDSS oraz niewystępowanie nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego

” Mamy dwa kluczowe momenty w leczeniu osoby z rozpoznaniem SM. Pierwszy to inicjacja terapii, drugi – również bardzo istotny – to konieczność jej zmiany

chorych na SM



manie progresji niesprawności, co jest ostatecznym i najważniejszym efektem klinicznym – mówi dr hab. Monika Adamczyk-Sowa.

Ale aspekty medyczne to nie jedyne kryteria. Specjaliści podkreślają, że w leczeniu chorób przewlekłych znaczenie mają również preferencje pacjenta, jego plany zawodowe i rodzinne, np. związane z planowaną ciążą. Dlatego poza skutecznością i bezpieczeństwem istotna jest również dogodność stosowania leków, koszty terapii czy jej wpływ na codzienne funkcjonowanie. Część pacjentów po miesiącach albo latach leczenia może np. narzekać na konieczność iniekcji. – *Najlepsza decyzja dotycząca leczenia to wypadkowa podejścia paternalistycznego związanego z zaleceniami lekarza i autonomicznego wyboru dokonanego przez samego pacjenta* – mówi dr hab. Monika Adamczyk-Sowa.

Personalizacja leczenia jest możliwa

Mamy nie tylko coraz skuteczniejsze leki, ale też narzędzia, które pozwalają nam tę skuteczność oceniać na podstawie braku rzutów, progresji niesprawności oraz nowych zmian w badaniu MRI. Te trzy czynniki pozwalają określić, czy chorzy odpowiadają na leczenie. Przyczyny zmiany terapii to najczęściej: częściowy lub całkowity brak skuteczności leczenia, objawy niepożądane lub nietolerancja oraz niedostateczna współpraca pacjenta.

Zwiększenie opcji terapeutycznych powoduje, że modyfikacja terapii jest nie tylko możliwa, ale też coraz częściej stosowana. Jedna trzecia chorych jest zmuszona do zmiany leczenia w ciągu dwóch lat od jego rozpoczęcia. Dlatego toczy się dyskusja, kiedy lekarze powinni stosować leczenie eskalacyjne, a kiedy indukcyjne.

– *Jedna i druga metoda ma swoje zalety i wady. Niewątpliwą zaletą terapii indukcyjnej jest szybkie i bardziej prawdopodobne zatrzymanie progresji choroby. Nasuwa się jednak pytanie, co zrobić jeśli leki będą nieskuteczne. Ogranicza to pole do zmiany terapii. Decydując się na określone leczenie, powinniśmy odpowiedzieć sobie na pytanie, jaki będzie jego wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo następnego leku, który zastosujemy* – mówi dr n. med. Robert Bonek, ordynator Oddziału Neurologii i Neuroimmunologii Klinicznej Regionalnego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Wł. Biegańskiego w Grudziądzu.

Dla przykładu leki modyfikujące przebieg choroby (*disease modifying therapies* – DMT) o długotrwałym wpływie na układ immunologiczny (okrelizumab, alemtuzumab, kladrybina) w wielu przy-

padkach przynoszą dobre efekty terapeutyczne. Jednak w razie konieczności zmiany terapii mogą utrzymywać się w organizmie średnio 1,5 roku, co będzie istotnym ograniczeniem zastosowania innych leków. Tylko w pewnym stopniu można przewidzieć, który lek dobrze zadziała u konkretnego pacjenta. Dlatego wybór opcji leczenia powinien przewidywać możliwość dokonywania modyfikacji terapii. Leki stosowane w SM, w zależności od mechanizmu działania, dzieli się na trzy grupy: immunomodulujące, immunosupresyjne i immunodeplecyjne. Planując terapię, trzeba myśleć strategicznie, na wiele lat do przodu. Należy uwzględnić te mechanizmy, jak również to, że część z tych leków ma swoje wskazania rejestracyjne do leczenia po niepowodzeniu albo do leczenia bardzo agresywnej postaci choroby, kiedy leki bezpieczniejsze nie przynoszą oczekiwanych rezultatów.

Komentarz

prof. dr hab. n. med. Danuta RYGLEWICZ,
konsultant krajowy
w dziedzinie neurologii,
o kolejkach do programów lekowych



foto: archiwum

Z danych NFZ z kwietnia 2019 r. wynika, że w kolejce do programów lekowych SM, czekało ok. 730 chorych którzy powinni jak najszybciej rozpocząć terapię. Natomiast leczonych było ponad 14 tys. osób. Jeśli chodzi o najdłuższy czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia SM, to najtrudniejsza sytuacja jest w województwach dolnośląskim, kujawsko-pomorskim i lubelskim – od pół roku do dwóch lat. Środki finansowe na leki w programie lekowym nie są limitowane zgodnie z przyjętymi kryteriami refundacyjnymi. Powodem kolejek jest zbyt niskie finansowanie obsługi programu lekowego. Brakuje personelu medycznego, lekarze nie są w stanie prowadzić większej liczby pacjentów. Dlatego muszą wzrosnąć nakłady na obsługę programów lekowych, żeby dyrekcja mogła zatrudnić dodatkowe osoby albo zapłacić swoim lekarzom za dodatkową pracę. Neurologia powinna być specjalizacją priorytetową.

Widzę też potrzebę zmian organizacyjnych. W programach lekowych pierwszej linii koszty obsługi, przy zachowaniu obecnych zasad finansowania, powinny być rozliczane ryczałtowo w odstępach trzymiesięcznych, gdyż nie u wszystkich pacjentów występuje potrzeba wizyt co miesiąc. Taka zmiana organizacyjna spowoduje, że część chorych będzie mogła zgłaszać się co 3 miesiące, a to ze względu na koszty dojazdów zmniejszy obciążenia finansowe chorych, ponadto odciążą lekarzy. Wygospodarowane środki finansowe będzie można przeznaczyć na dodatkowe wynagrodzenia, programy lekowe lub zatrudnienie nowych lekarzy.

Ostatnim bardzo ważnym aspektem, który ma wpływ na dobór terapii, jest wpływ leku na system immunologiczny. Planując terapię, należy zagwarantować pacjentowi możliwość elastycznej zmiany leczenia, tak aby nie dopuścić do nakładania się na siebie efektów terapii. Do dyspozycji lekarzy są leki, które należą do grupy leków immunomodulujących, których okres półtrwania jest bardzo krótki, np. fumaran dimetylu, w przypadku którego powrót liczby limfocytów do stanu sprzed leczenia następuje w ciągu ok. 2 tygodni, czy też natalizumab, gdzie wystarczy 16 tygodni, aby doszło do rekonstrukcji układu immunologicznego. Leki te, poza potwierdzoną skutecznością i bezpieczeństwem w codziennej praktyce, dają możliwość elastycznej zmiany terapii w stosunkowo krótkim czasie po odstawieniu leku.

To nowe podejście w zarządzaniu terapią na przestrzeni wielu lat – tzw. *sequencing*, czyli wieloletnie planowanie terapii z uwzględnieniem czasu do rekonstrukcji układu immunologicznego przed podaniem kolejnego leku – to nowy element strategii leczenia SM.