

## NEUROLOGIA

## NATALIZUMAB

Marta Koton-Czarnecka

## – unikalne, szybkie i skuteczne leczenie SM

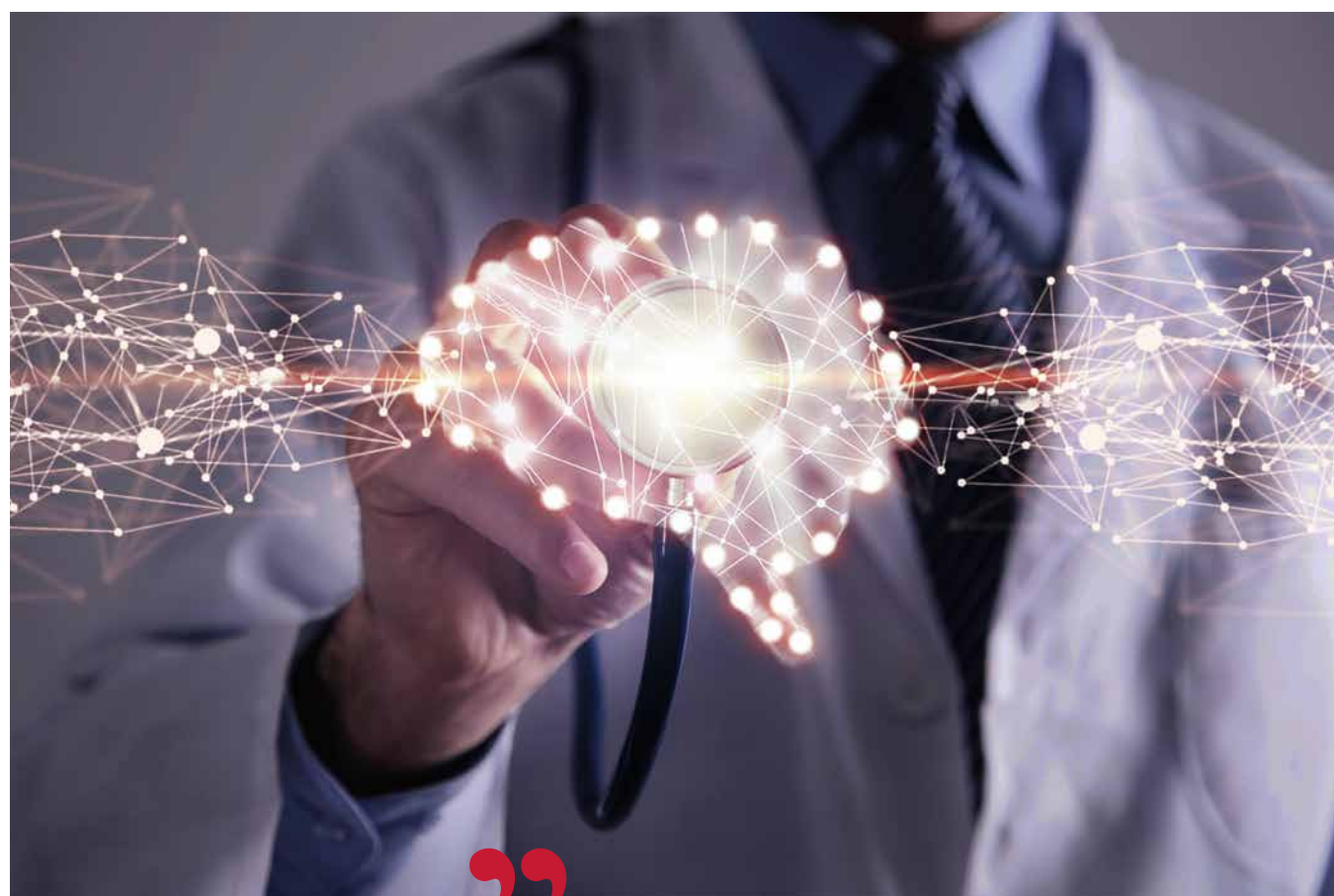
W dniach 22–30 października 2020 r. odbyła się konferencja 9. *MS Experts Meeting* poświęcona problematyce stwardnienia rozsianego. W tym roku ze względu na pandemię miała formę wirtualną. Konferencja składała się z cyklu pięciu spotkań, podczas których eksperci neurologicy oraz zarejestrowani uczestnicy paneli dyskutowali m.in. o prawidłowym, szybkim diagnozowaniu stwardnienia rozsianego, nowoczesnych opcjach terapeutycznych dobieranych indywidualnie dla każdego pacjenta oraz o możliwych terapiach remielinizacyjnych.

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą i postępującą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN), występującą głównie u młodych dorosłych. Istotą choroby jest wieloogniskowe (rozsiane) uszkodzenie mózgu i rdzenia kręgowego, polegające przede wszystkim na zaniku osłonek mielinowych w aksonach włókien nerwowych. Demielinizacja powoduje występowanie bardzo zróżnicowanych objawów neurologicznych w postaci rzutów i/lub powolnego postępu choroby. Stopień nasilenia objawów SM oraz dynamika ich rozwoju są różne u poszczególnych pacjentów, a przebieg kliniczny choroby ma indywidualny charakter.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą występującą głównie wśród osób rasy białej. Schorzenie to może się rozwinąć w każdym wieku, jednak najczęściej ujawnia się między 15. a 45. rokiem życia. Kobiety chorują ponad 2-krotnie częściej niż mężczyźni. Według statystyk na całym świecie na SM cierpi ponad 2 mln osób, w Polsce ponad 40 tys. (szacunkowa zachorowalność wynosi 40–60/100 000). Przyczyny choroby dotychczas pozostają niejasne, ale wiadomo, że u jej podłoża leży nadmierny stan zapalny. Patomechanizm SM jest związany z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego, a być może także z procesami neurodegeneracyjnymi. Uważa się, że przyczynami choroby są uwarunkowania genetyczne w połączeniu z uwarunkowaniami środowiskowymi, np. infekcjami wirusowymi (m.in. wirusem Epsteina-Barr) lub niskim poziomem witaminy D<sub>3</sub> w organizmie.

**Coraz skuteczniejsza farmakoterapia**

Obecnie neurologicy wyróżniają trzy główne postaci SM: rzutowo-remisyjną, wtórnie postępującą i pierwotnie postępującą. Postać rzutowo-remisyjną, od której w 80 proc. przypadków zaczyna się SM, charakteryzuje się występowaniem objawów neurologicznych w formie rzutów, które definiuje się jako pojawienie się nowych objawów neurologicznych lub zaostrzenie objawów już istniejących, które utrzymuje się przez minimum 24 godziny.



Fot. iStockphoto

Epizod rzutu SM trwa od kilku dni do kilku tygodni, a po tym czasie objawy neurologiczne cofają się całkowicie lub częściowo. Następuje okres remisji, czyli stanu, w którym u pacjentów nie występują odchylenia neurologiczne lub obecne są tylko pojedyncze objawy. Częstość rzutów jest różna u poszczególnych pacjentów: niektórzy doświadczają kilku rzutów w ciągu roku, inni jednego przez wiele lat. Z czasem postać rzutowo-remisyjna może stopniowo przechodzić w postać wtórnie postępującą. U tych pacjentów dochodzi do stałego narastania objawów neurologicznych. W zdecydowanie rzadszej postaci pierwotnie postępującej SM obserwuje się od początku trwania choroby stałe, stopniowe narastanie dolegliwości i objawów neurologicznych, bez rzutów i okresów remisji. Terapia farmakologiczna SM to jedna z najbardziej prężnie i dynamicznie rozwijających się dziedzin współczesnej neurologii.

”

Stwardnienie rozsiane jest chorobą występującą głównie wśród osób rasy białej. Schorzenie to może się rozwinąć w każdym wieku, jednak najczęściej ujawnia się między 15. a 45. rokiem życia. Kobiety chorują ponad 2-krotnie częściej niż mężczyźni. Według statystyk na całym świecie na SM cierpi ponad 2 mln osób, w Polsce ponad 40 tys.

Nie jest przesadą stwierdzenie, że w ostatnich latach w leczeniu tej choroby dokonała się prawdziwa rewolucja. Obecnie do dyspozycji neurologów jest kilkanaście leków przeznaczonych do terapii SM (zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i drugiej linii) o coraz wyższej skuteczności, a kolejne nowe leki znajdują się w badaniach klinicznych. Dzięki nowoczesnym terapiom możliwe jest zarówno łagodzenie dolegliwości pacjentów, jak i zahamowanie postępu SM. Najgorsze rokowania mają chorzy, u których w ogóle nie jest stosowane leczenie – nawet 30 proc. z nich może

doświadczyć znacznego upośledzenia sprawności po ok. 20 latach trwania choroby. W przypadku szybkiego rozpoznania SM i wdrożenia leczenia, na które pacjent dobrze odpowiada, ryzyko trwałego upośledzenia sprawności jest niewielkie. Właśnie szybkiemu rozpoznawaniu i jak najskuteczniejszemu leczeniu pacjentów z SM poświęcona była konferencja 9. *MS Experts Meeting*.

**Jak działa natalizumab?**

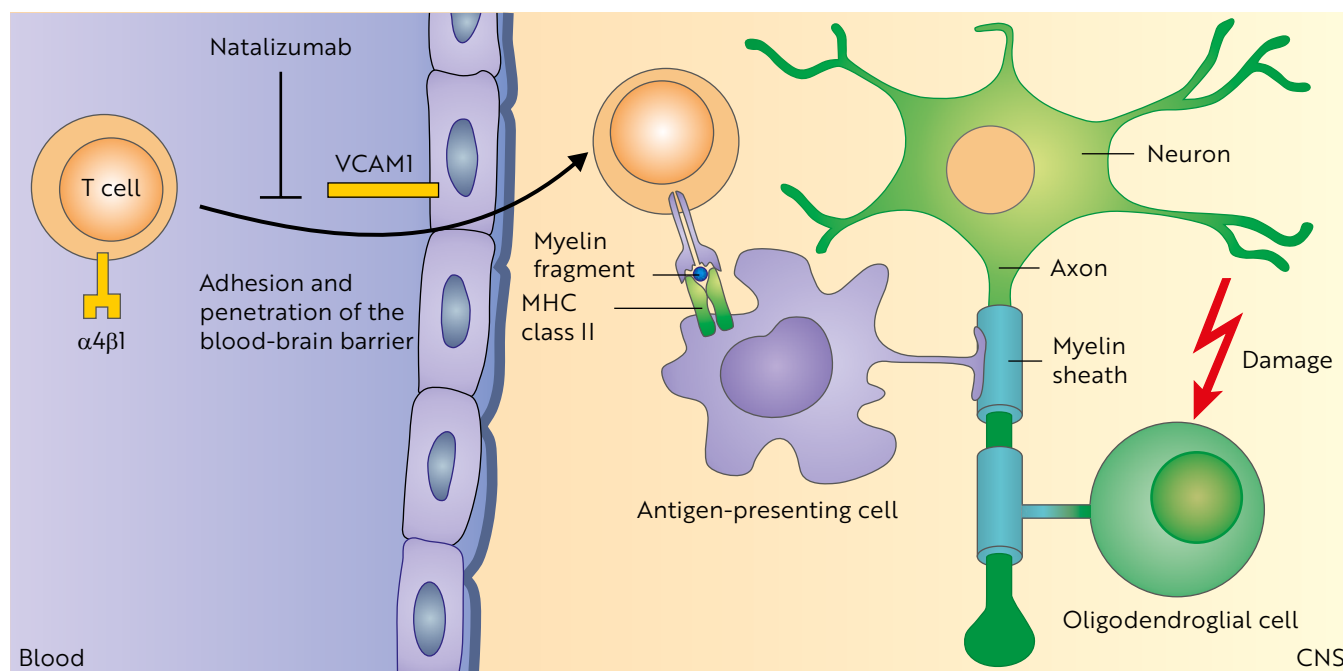
Przedostatniego dnia spotkania odbyła się sesja ekspertów zatytułowana „Do-

świadczenia własne w SM”, podczas której dr hab. n. med. Alicja Kalinowska z Zakładu Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz Kliniki Neurologii w Mayo Clinic w Rochester w USA przedstawiła wykład pt. „Natalizumab – unikalny mechanizm działania”.

Natalizumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeznaczone do stosowania w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM u pacjentów, u których reakcja na inne leki modyfikujące przebieg choroby była niewystarczająca oraz którzy od początku wymagają agresywnej terapii z uwagi na ciężki przebieg choroby. W badaniach klinicznych wykazano, że natalizumab jest lekiem o wysokiej skuteczności: istotnie zmniejsza ryzyko występowania rzutów SM i spowalnia pogłębianie się niesprawności. Lek podaje się w dawce 300 mg co 4 tygodnie we wlewie dożylnym, w warunkach szpitalnych.

– *Natalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym o silnych właściwościach przeciwzapalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jego unikalny mechanizm działania polega na swoistym blokowaniu ludzkiej integryny  $\alpha 4\beta 1$ , czyli receptorów znajdujących się na powierzchni leukocytów, a przede wszystkim limfocytów, które wiążą się z cząsteczkami adhezyjnymi VCAM-1 na powierzchni śródbłonna naczyniowego bariery krew–mózg. Ta molekularna interakcja jest kluczowa w procesie przenikania limfocytów przez barierę krew–mózg, a zatem jej zakłócenie przez natalizumab zapobiega przechodzeniu limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego. Tym samym stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym zostaje ograniczony, a w konsekwencji zmniejsza się uszkodzenie aksonalne oraz uszkodzenia innych komórek, m.in. oligodendrocytów* – wyjaśniała dr hab. Alicja Kalinowska.

Zarówno limfocyty B, jak i limfocyty T, których napływ do OUN jest hamowany przez natalizumab, są ważnymi elementami patofizjologii kaskady neurozapalenia w SM. Dlatego każdy z tych rodzajów limfocytów jest istotnym punktem uchwytu dla nowoczesnych terapii stosowanych w tej chorobie. Limfocyty T ulegają proliferacji (zwłaszcza autoimmunologiczne), mają ekspresję cząstek adhezyjnych i dzięki temu przechodzą przez barierę krew–mózg, mogą bezpośrednio uszkadzać mielinę, promować stan zapalny i przyczynić się



Rycina 1. Mechanizm działania natalizumabu: zapobieganie przechodzeniu limfocytów przez barierę krew–mózg

Źródło: Noseworthy J, Kirkpatrick P. Natalizumab. *Nature Rev Drug Discov* 2005; 4: 101-102.

wielopoziomowo do uszkodzenia aksonalnego, a także utrzymują środowisko prozapalne, które sprzyja dalszemu napływowi komórek prozapalnych i dalszemu uszkodzeniu bariery krew–mózg [1–4]. Z kolei



dr hab. Alicja Kalinowska: *Natalizumab nie powoduje deplecji komórek immunologicznych, ale wpływa na segregację limfocytów względem ośrodkowego układu nerwowego, właśnie poprzez interakcję z integryną  $\alpha 4\beta 1$  na limfocytach. Jest to zatem lek, który nie powoduje immunosupresji i zmniejszenia liczby limfocytów na obwodzie, co jest szczególnie istotne w czasie pandemii COVID-19*

limfocyty B przede wszystkim ulegają różnicowaniu do komórek plazmatycznych, które mają zdolność produkcji auto-przeciwciał przeciwko mielinie, a ponadto prezentują antygen i aktywują limfocyty T cytotoksyczne, produkują prozapalne cytokiny oraz tworzą agregaty i nacieki zapalne w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych korelujące z demielinizacją korową [5–7].

– *Co ważne, natalizumab nie powoduje deplecji komórek immunologicznych, ale wpływa na segregację limfocytów względem ośrodkowego układu nerwowego, właśnie poprzez interakcję z integryną  $\alpha 4\beta 1$  na limfocytach. Jest to zatem lek, który nie powoduje immunosupresji i zmniejszenia liczby limfocytów na obwodzie, co jest szczególnie istotne w czasie pandemii COVID-19* [8–11]. Każda leukopenia czy limfopenia jest bowiem uznawana za potencjalny czynnik ryzyka zachorowania i cięższego przebiegu COVID-19. Tymczasem natalizumab nie tylko nie zmniejsza liczby limfocytów krążących w krwi obwodowej, ale może nawet powodować wzrost ich liczby – podkreślała dr hab. Alicja Kalinowska.

Mechanizm działania natalizumabu polega jednak nie tylko na zapobieganiu przechodzeniu limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo lek ten powoduje w obrębie OUN ograniczenie aktywacji immunologicznej odpowiedzi wrodzonej: redukuje w płynie mózgowo-rdzeniowym poziom osteopontyny – cząsteczki prozapalnej, która wchodzi w interakcję z VLA-4

[12]; hamuje wiązanie komórek mediowane fibronektyną w płynie mózgowo-rdzeniowym [13]; może też zmniejszać stężenie w obrębie OUN prozapalnej chemokiny CXCL13, czyli ważnej cząsteczki, która steruje rekrutacją limfocytów B i limfocytów T [14]; wpływa na syntezę IgM i IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym, a tym samym na zmniejszenie liczby prążków oligoklonalnych [15]. Wszystkie te aktywności natalizumabu stanowią dodatkowe punkty uchwytu dla terapii. Co ciekawe, natalizumab zmniejsza poziom IgM i IgG nie tylko w płynie mózgowo-rdzeniowym, lecz także w krwi obwodowej, co jest tematem do dalszej eksploracji przez naukowców.

– *Innym ciekawym aspektem działania wszystkich leków immunomodulacyjnych, w tym natalizumabu, jest wpływ na aksony. Markerem uszkodzenia aksonalnego mogą być łańcuchy lekkie neurofilamentu, identyfikowane zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i w surowicy pacjentów, a ocena wpływu leczenia na ten parametr była jednym z celów badania klinicznego RESTORE. W badaniu tym po przerwaniu terapii natalizumabem część pacjentów otrzymywała placebo, część kontynuowała przyjmowanie natalizumabu, a części podawano inny lek. Okazało się, że pacjenci, którzy kontynuowali leczenie natalizumabem (n = 45), nie mieli w badaniu MRI zmian Gd+ (wzmacniających się po podaniu kontrastu) i wykazywali niskie, stabilne poziomy neurofilamentu. Na tej podstawie można*

Tabela 1. Zapadalność na zakażenia oportunistyczne, nowotwory złośliwe i PML

Zdarzenie	Ogółem (26060,25 pacjentolat; n = 6148)		≤ 3 lat (15773,19 pacjentolat; n = 6148)		> 3 lat (10233,77 pacjentolat; n = 3719)	
	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Wskaźnik zapadalności na 1000 pacjentolat (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Wskaźnik zapadalności na 1000 pacjentolat (95% CI)	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Wskaźnik zapadalności na 1000 pacjentolat (95% CI)
zakażenie oportunistyczne	11 (0,18)	0,422 (0,234–0,762)	10 (0,16)	0,634 (0,341–1,178)	1 (0,03)	0,098 (0,014–0,694)
PML	53 (0,86)	2,034 (1,554–2,662)	17 (0,28)	1,078 (0,67–1,743)	36 (0,97)	3,518 (2,537–4,877)
nowotwór złośliwy	63 (1,02)	2,417 (1,889–3,095)	35 (0,57)	2,219 (1,593–3,090)	28 (0,75)	2,736 (1,889–3,963)

Źródło: Butzkueven H. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(6): 660-668.

## NEUROLOGIA

► wnioskować o niewielkim uszkodzeniu aksonalnym u tych pacjentów. U części chorych po przerwaniu leczenia natalizumabem pojawiły się zmiany Gd+, czemu towarzyszył wzrost poziomu neurofilamentu. Z punktu widzenia praktyki klinicznej niezwykle istotne jest stwierdzenie po zakończeniu leczenia natalizumabem korelacji pomiędzy desaturacją podjednostki  $\alpha 4$  integryny a obecnością zmian Gd+ w badaniu MRI. Ten efekt jest widoczny ok. 8 tygodni po odstawieniu leku. Oznacza to, że efekty biologiczne działania natalizumabu są odwracalne. Z jednej strony jest to korzystne, ale trzeba pamiętać, że po 8–12 tygodniach od odstawienia leku może się pojawić efekt odstawienia w postaci rzutu stwardnienia rozsianego. Reaktywacja SM po odstawieniu natalizumabu może nastąpić pomimo włączenia innej terapii modyfikującej przebieg choroby, co widać zarówno w aktywności rzutowej, skali EDSS, jak i pogarszaniu się sprawności pacjenta. Ryzyko efektu rebound, czyli nawrotu aktywności klinicznej choroby po odstawieniu leczenia, jest dla natalizumabu dość duże, co może wynikać z faktu, że lek ten zwiększa odsetek aktywowanych limfocytów, ale co bardzo ważne, aktywność choroby po odstawieniu natalizumabu zwykle nie przekracza aktywności sprzed włączenia tej terapii, czyli wraca do tzw. wartości baseline – mówiła dr hab. Alicja Kalinowska.

**Efekty kliniczne działania natalizumabu**

Zaprezentowany mechanizm działania natalizumabu sprawia, że lek ten szybko



W badaniach klinicznych wykazano, że natalizumab jest lekiem o wysokiej skuteczności: istotnie zmniejsza ryzyko występowania rzutów SM i spowalnia pogłębianie się niesprawności. Lek podaje się w dawce 300 mg co 4 tygodnie we wlewie dożylnym, w warunkach szpitalnych

i skutecznie zmniejsza aktywność kliniczną i radiologiczną SM. W rejestracyjnym badaniu klinicznym AFFIRM efekty działania natalizumabu w postaci redukcji rocznego wskaźnika rzutów, redukcji postępu niepełnosprawności i redukcji aktywności radiologicznej (ogniska T1-Gd+, nowe lub powiększające się ogniska w T2, ogniska hipointensywne w T1) były widoczne już przed 42. dniem terapii (w analizie wszystkich pacjentów) lub 45. dniem (u pacjentów z chorobą wysoce aktywną).

– W praktyce klinicznej możemy potwierdzić, że natalizumab jest jednym z najszybciej działających leków stosowanych w terapii SM. Możemy też obserwować pozytywne efekty jego działania, które w badaniu AFFIRM były widoczne jako 68-procentowa redukcja rocznego wskaźnika rzutów SM w porównaniu z placebo, 83-procentowa redukcja nowych ognisk w T2, 42-procentowa redukcja wskaźnika pacjentów z utrwaloną niepełnosprawnością mierzoną w skali EDSS oraz 92-procentowa redukcja zmian aktywnych, wzmacniających się po kontraście (Gd+). Dla pacjentów ważnymi punktami końcowymi są nie tylko te klasyczne parametry. Natalizumab wpływa także na charakterystykę rzutów: redukuje ich amplitudę (czyli to, jak silne są rzuty w odczuciu pacjenta i w badaniu neurologicznym), przyspiesza poprawę oraz ogranicza deficyt rezydualny, czyli kliniczny ślad pozostający po rzucie – zaznacza dr hab. Alicja Kalinowska. Badanie AFFIRM pokazało również, że efekty kliniczne stosowania natalizumabu zależą od tego, czy leczenie zostało włączone wcześniej czy późno. Niezależnie od tego, czy parametrem określającym „wczesność” leczenia jest czas trwania choroby, wiek pacjenta, niższy wskaźnik EDSS czy mniej zmian Gd+ w badaniu MRI w momencie rozpoczęcia terapii, zawsze poprawa stanu klinicznego pacjenta jest wyraźniejsza przy leczeniu podjętym wcześniej niż później. Ten fakt został potwierdzony także w badaniu klinicznym TOP przeprowadzonym z udziałem 4821 pacjentów i trwającym 5 lat. Wykazano w nim, że wczesne leczenie natalizumabem wiązało się z mniejszą liczbą rzutów SM.

Tabela 2. Natalizumab (300 mg) – właściwości farmakokinetyczne

Średni okres półtrwania	11 ±4 dni
Okres wykrywania w surowicy	3–8 tygodni
Średnie stężenie w surowicy	110 ±52 mg/ml
Objętość dystrybucji	5,7 ±1,9 l
Klirens	16 ±5 ml/godz.

Źródło: Stüve O, Bennett JL. Pharmacological Properties, Toxicology and Scientific Rationale for the use of Natalizumab (Tysabri®) in Inflammatory Diseases. CNS Drug Rev 2007; 13(1): 79-95.

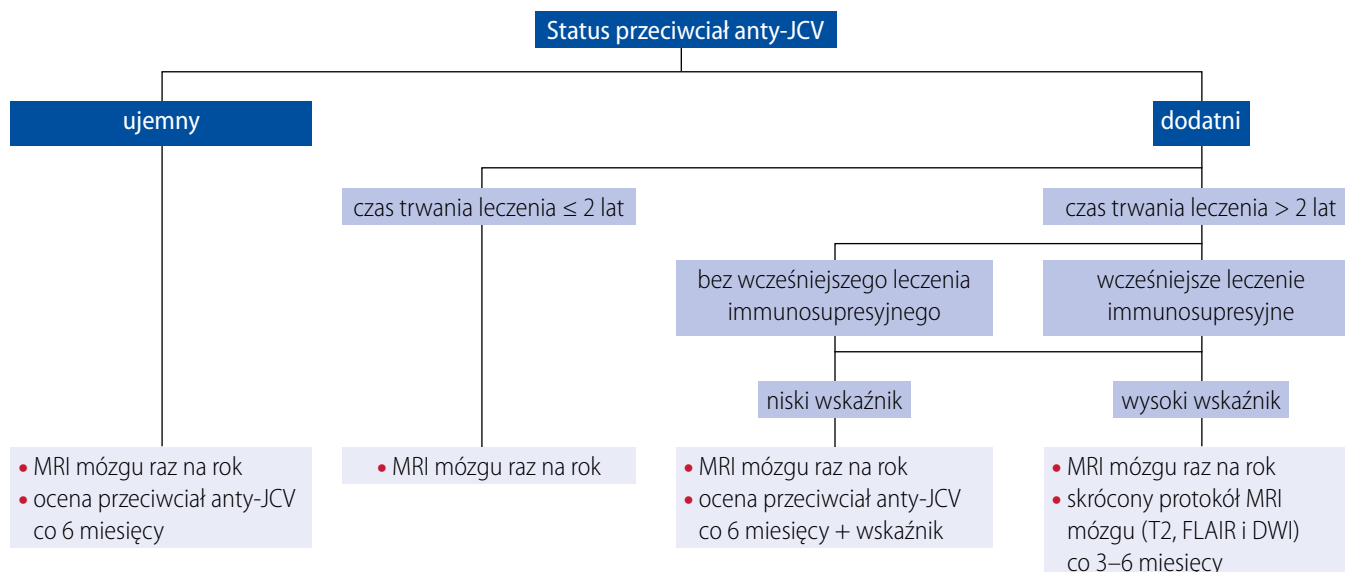
– W badaniu TOP oceniono również skumulowane prawdopodobieństwo pogorszenia lub poprawy w skali EDSS przy wczesnym lub późnym włączeniu natalizumabu. Okazało się, że skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24-tygodniowej poprawy w EDSS podczas 3-letniego leczenia natalizumabem jest bardzo wyraźne i wynosi 49,3 proc. w grupie pacjentów leczonych bardzo wczesnie, czyli w ciągu mniej niż roku trwania choroby. U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto między 1. a 5. rokiem trwania choroby, prawdopodobieństwo poprawy wyniosło 38,1 proc., natomiast u pacjentów, u których leczenie wdrożono po 5 latach trwania choroby, prawdopodobieństwo to wyniosło 26,3 proc. Dlatego wczesne, agresywne leczenie natalizumabem, zwłaszcza w postaciach SM o agresywnym klinicznie lub radiologicznie przebiegu, jest prawdopodobnie najlepszą strategią zapobiegania kumulacji niepełnosprawności w perspektywie długofalowej. Bo musimy pamiętać, że każdy nowy rzut, któremu nie zapobiegniemy, może okazać się rzutem przełomowym, pozostawiającym taki deficyt rezydualny, który będzie się wiązał z trwałymi konsekwencjami – wyjaśniła dr hab. Alicja Kalinowska.

**Jak ograniczyć ryzyko PML?**

Leczenie natalizumabem wiąże się z działaniami niepożądanymi oraz pewnym ryzykiem, które musi zostać zaakceptowane zarówno przez pacjenta, jak i lekarza prowadzącego terapię. Najpoważniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem natalizumabu jest możliwość wystąpienia ciężkiej infekcji oportunistycznej wywołanej przez wirusa JC, czyli postępującej

leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML). Obecnie jednak neurologowie dysponują skutecznymi metodami stratyfikacji ryzyka wystąpienia PML i możliwościami oceny, który pacjent jest faktycznie narażony na to powikłanie.

– Pamiętajmy, że objawy radiologiczne PML mogą wyprzedzać wystąpienie objawów klinicznych nawet o kilka miesięcy, co oznacza, że zachowanie czujności radiologicznej pozwala nam zidentyfikować takie ryzyko wcześniej i znacząco poprawić rokowanie pacjentów z PML. Od 2017 r. dysponujemy algorytmem postępowania w monitorowaniu pacjentów w zależności od ryzyka wystąpienia u nich PML. Sposób postępowania zależy od stwierdzonego u pacjenta statusu przeciwciał anti-JCV. Wiemy, że ryzyko PML jest niskie przy indeksie tych przeciwciał mniejszym lub równym 0,9, a znacząco rośnie przy indeksie wynoszącym powyżej 1,5, u pacjentów leczonych natalizumabem dłużej niż 2 lata oraz wcześniej stosujących inne leki immunosupresyjne. U pacjentów z tak podwyższonym ryzykiem PML, jeśli decydujemy się na kontynuację terapii natalizumabem, należy regularnie co 3–6 miesięcy stosować tzw. skrócony (przebiegowy) protokół rezonansu magnetycznego – mówiła dr hab. Alicja Kalinowska. Temat stosowania natalizumabu u pacjentów z wysokim indeksem przeciwciał anti-JCV kontynuowała podczas konferencji 9. MS Experts Meeting dr n. med. Monika Marona z Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Poradni Leczenia Stwardnienia Rozsianego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Specjalistka podkreśliła, że pacjenci będący nosicielami wirusa JC, nawet mający wysoki indeks przeciwciał anti-JCV, także mogą korzystać z zalet leczenia natalizumabem. Nową proponowaną opcją terapeutyczną dla chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-JCV jest schemat leczenia z wydłużeniem odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami natalizumabu (średni odstęp między dawkami ok. 6 tygodni), czyli schemat EID (extended interval dosing). Jak wynika z zapisów w ChPL, wydłużenie odstępu pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku koreluje z klinicznie i statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka PML w porównaniu z dawkowaniem standardowym. Są to obserwacje ze wstępnej, retrospektywnej analizy obejmującej pacjentów z USA z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-JCV leczonych natalizumabem (rejestr TOUCH) (n = 15 120), w której porównywano ryzyko PML zidentyfikowane



Rycina 2. Rekomendacje dotyczące monitorowania pacjentów w zależności od ich ryzyka PML

Źródło: Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis patients on TYSABRI Therapy. Version 17: 2017.



Fot. Jerzy Sawicz

dr Monika Marona: Przeanalizowano również bezpieczeństwo terapii i okazało się, że w grupie otrzymującej natalizumab co 6 tygodni działania niepożądane występowały rzadziej. Dotyczyło to również poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem: SAE (serious adverse events) wystąpiły u 8,5 proc. pacjentów z grupy otrzymującej wlew co 6 tygodni i u 15,7 proc. z grupy otrzymującej wlew co 4 tygodnie, natomiast SAE związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 1,7 proc. i 4,8 proc. pacjentów

w ciągu ostatnich 18 miesięcy ekspozycji pomiędzy pacjentami leczonymi według standardowego schematu dawkowania a pacjentami leczonymi w schemacie EID. Większość (85 proc.) pacjentów z tego rejestru leczonych według schematu EID wcześniej stosowała standardowe dawkowanie natalizumabu przez co najmniej rok. W analizie okresowej wykazano klinicznie i statystycznie istotnie mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID (*hazard ratio* = 0,06, 95% CI: 0,01–0,22). Nie ustalono jednak skuteczności natalizumabu podawanego w schemacie EID, zatem stosunek korzyści do ryzyka jest nieznanym. Z tego powodu należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u pacjenta tego schematu.

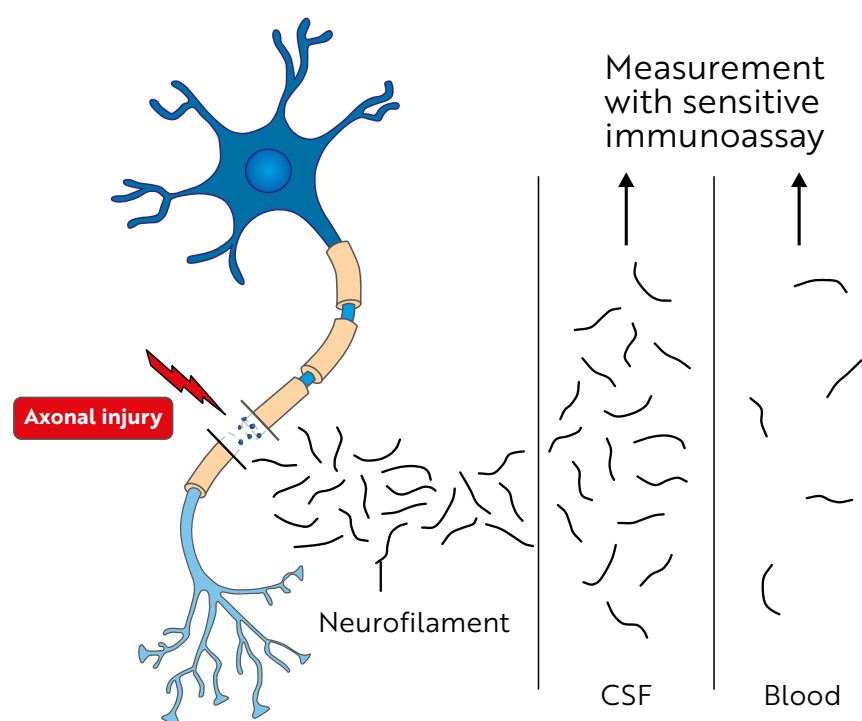
### Czym jest schemat EID?

– Trwają szeroko zakrojone badania obserwacyjne, które mają na celu porównanie bezpieczeństwa i skuteczności dawkowania standardowego natalizumabu, czyli co 4 tygodnie, z dawkowaniem w wydłużonych odstępach czasu – do 6 tygodni. Pierwsze dane, np. pochodzące z rejestru TOUCH, są już dostępne. Rejestr TOUCH jest ogromną bazą danych, w której zbierane są informacje na temat wszystkich pacjentów leczonych natalizumabem w USA, a jest ich obecnie ponad 90 tys. Baza ta posłużyła do analizy, czy i jak dawkowanie natalizumabu w schemacie EID wpływa na ryzyko wystąpienia u pacjentów PML. Sam schemat EID zdefiniowano na trzy różne sposoby, ponieważ w rzeczywistej praktyce klinicznej częstość dawkowania istotnie się różni:

(1)  $\leq 15$  wlewów leku w ciągu ostatnich 18 miesięcy; (2) wlew poprzedzony podaniem  $\leq 10$  dawek leku w poprzednich 365 dniach i kolejne wlewy z wydłużeniem odstępu między nimi przez co najmniej 6 miesięcy; (3)  $\leq 10$  wlewów na rok przez cały czas trwania leczenia. Wszystkie te definicje obejmowały pacjentów ze statusem serologicznym JCV+ i wykluczały chorych z przerwami w dawkowaniu leku wynoszącymi ponad 12 tygodni. Wyniki kliniczne leczenia według tak zdefiniowanych schematów EID porównano z wynikami uzyskanymi przy dawkowaniu standardowym, z wykluczeniem pacjentów, u których podawanie leku było zbyt częste, tj. odstępy między wlewami były krótsze niż 3 tygodnie. Okazało się, że niezależnie od tego, jak zdefiniowano schemat EID dawkowania natalizumabu, był on związany ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia PML w porównaniu z dawkowaniem standardowym u pacjentów z pozytywnym wynikiem badania w kierunku przeciwciał anti-JCV. Wyniki tej analizy zostały przedstawione na 71. dorocznym spotkaniu Amerykańskiej Akademii Neurologii w 2019 r. Sformułowano tam wniosek, że zostało wykazane klinicznie i statystycznie istotnie mniejsze ryzyko PML u pacjentów leczonych w schemacie EID zgodnym z trzecią definicją, czyli rozrzedzone dawkowanie było u nich stosowane podczas całego okresu obserwacji. W tej grupie jako jedynej nie odnotowano ani jednego przypadku PML – wyjaśniała dr Monika Marona.

Opublikowano już cały szereg dodatkowych danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, uzupełniających informacje uzyskane podczas analizy rejestru TOUCH. Choć często pochodzą one z obserwacji retrospektywnych prowadzonych w jednym ośrodku i na niewielkich grupach pacjentów, to jednoznacznie potwierdzają wyniki uzyskane w analizie z rejestru TOUCH co do zmniejszenia ryzyka PML przy dawkowaniu natalizumabu w schemacie EID. Dodatkowo pokazują one, że schemat EID nie wiąże się ze zmniejszoną skutecznością leczenia w porównaniu ze schematem standardowym: zarówno częstość rzutów SM, jak i aktywność radiologiczna jest taka sama w grupie pacjentów otrzymujących wlewy leku co 4 tygodnie i co 6 tygodni [16, 17]. Prace porównujące wyniki leczenia natalizumabem w schemacie rozrzedzonym (EID) i standardowym były także kilkakrotnie przedstawiane podczas kongresów i konferencji.

– Ostatnie dane dotyczące porównania schematu leczenia EID ze schematem standardowym zostały zaprezentowane w bieżącym roku podczas 8. konferencji ACTRIMS-ECTRIMS. Przedstawiono tam najnowsze wyniki długofalowego, trwającego już ponad 10 lat, badania TOP, w którym gromadzone są informacje pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej w opiece nad pacjentami z SM leczonymi natalizumabem. Obecnie przeanalizowano różnice w aktywności kli-



Rycina 3. Stężenie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi jako wskaźnik uszkodzenia aksonalnego

Źródło: Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(5): 552-556.

nicznej SM pomiędzy grupami pacjentów leczonymi według schematu dawkowania standardowego oraz co 6 tygodni. Wykazano, że pomiędzy tymi grupami nie ma różnic w częstości rzutów choroby, w skumulowanym prawdopodobieństwie pozostania bez rzutu oraz w skumulowanym prawdopodobieństwie progresji niepełnosprawności. Przeanalizowano również bezpieczeństwo terapii i okazało się, że w grupie otrzymującej natalizumab co 6 tygodni działania niepożądane występowały rzadziej. Dotyczyło to również poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem: SAE (serious adverse events) wystąpiły u 8,5 proc. pacjentów z grupy otrzymującej wlew co 6 tygodni i u 15,7 proc. z grupy otrzymującej wlew co 4 tygodnie, natomiast SAE związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 1,7 proc. i 4,8 proc. pacjentów. Co ważne, natalizumab podawany w schemacie co 6 tygodni był stosowany dłużej – średnio przez 5,5 roku, podczas gdy natalizumab podawany co 4 tygodnie był stosowany średnio przez 3,4 roku, a to może mieć znaczenie w interpretacji uzyskanych wyników – stwierdziła dr Monika Marona.

Jak podkreśliła ekspertka, wszystkie dotychczasowe badania wskazują, że schemat dawkowania natalizumabu co 6 tygodni może być skuteczny i bezpieczny, jednak żadne z nich nie jest wystarczające, aby wydać rekomendacje co do takiego dawkowania. Dlatego zaprojektowano badanie kliniczne III fazy NOVA, którego celem będzie ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji schematu 6-tygodniowych odstępów między dawkami natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, którzy przechodzą na schemat EID po roku leczenia według schematu standardowego. Pacjenci wcześniej przez rok leczenia natalizumabem w sposób standardowy i pozostający przez ten czas w stabilnym stanie klinicznym zostaną zrandomizowa-

ni do dwóch ramion: kontynuacji leczenia wlewami leku co 4 tygodnie lub przejścia na leczenie wlewami co 6 tygodni.

– Do czasu pojawienia się wyników badania NOVA leczenie natalizumabem w schemacie EID traktujemy jako opcję terapeutyczną wartą rozważenia u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem dawkowanym standardowo przez co najmniej 2 lata i będących nosicielami wirusa JC, zwłaszcza jeśli mają wysokie miano przeciwciał anti-JCV. Tak postępujemy w naszej klinice, ale pamiętamy, że ci chorzy, nawet jeśli przeszli na schemat EID, wciąż są pacjentami z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML i dlatego konieczne jest u nich dokładne i częstsze monitorowanie za pomocą MRI – podsumowała dr Monika Marona.

### Stwardnienie rozsiane a planowanie rodziny

Podczas sesji ekspertów „Doświadczenia własne w SM” poruszono dotychczas często pomijany temat planowania rodziny i posiadania dzieci przez kobiety z SM, zwłaszcza leczone terapiami dostępnymi w Polsce w ramach drugiej linii, czyli po niepowodzeniu terapii pierwszej linii lub w przypadkach ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci SM. Do takich leków zaliczane są aktualnie: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab i kladrybina.

– Temat planowania macierzyństwa jest niezwykle istotny, bo większość pacjentek z SM to kobiety będące w wieku rozrodczym. Stanowi to ogromne wyzwanie zarówno dla pacjentki, jak i lekarza prowadzącego. Pierwszym problemem jest potencjalny niekorzystny wpływ leków stosowanych w terapii SM na płód, a drugim – duża aktywność choroby. Wiemy, że przerwanie leczenia przed planowanym zajściem w ciążę u takich chorych wiąże się z dużym ryzykiem kolejnego rzutu choroby i progresji niepełnosprawności. Dlatego bardzo istotne ▶

## NEUROLOGIA



Fot. Termedia

dr Aleksandra Podlecka-Piętowska: Musimy pamiętać, że rozpoznanie nawet aktywnej postaci SM nie oznacza dla pacjentek konieczności rezygnacji z macierzyństwa. Naszym obowiązkiem jest ustalenie już na etapie wyboru leku, czy pacjentka planuje macierzyństwo, gdyż jeśli ma takie plany, należy rozpocząć leczenie takim lekiem, który umożliwi ich realizację, czyli natalizumabem. Posiadanie rodziny i dziecka jest podstawową potrzebą wielu kobiet i podstawowym ich prawem, dlatego naszym zadaniem jest ułatwienie im tego

► jest wyważenie ryzyka zarówno dla pacjentki, jak i jej dziecka – mówiła dr n. med. Aleksandra Podlecka-Piętowska z Katedry i Kliniki Neurologii SPCSK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, która następnie omówiła możliwości stosowania każdego z leków z drugiej linii u pacjentek planujących ciążę.

Fingolimod ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu, zwłaszcza wad układu sercowo-naczyniowego, a zatem z uwagi na ryzyko dla płodu jest bezwzględnie przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem kobiety muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, uzyskać ujemny wynik testu ciążowego, a następnie muszą stosować skuteczną antykoncepcję przez cały czas leczenia i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Fingolimod przenika do mleka matki, a zatem nie wolno go stosować również w trakcie karmienia piersią.

Kolejnym omówionym przez ekspertkę lekiem był alemtuzumab. Dane dotyczące ekspozycji na ten lek w trakcie ciąży są skąpe, wiadomo jednak, że jako przeciwciało monoklonalne alemtuzumab nie przenika przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży. Ze względu na niewielką wiedzę na temat wpływu alemtuzumabu na przebieg ciąży zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie terapii oraz 4 miesiące po jej zakończeniu, zgodnie z zapisami w ChPL.

– Mimo to alemtuzumab wzbudzał nadzieje i był przez niektórych lekarzy oceniany jako lek nadający się do stosowania w terapii pacjentek z dużą aktywnością SM, które planują posiadanie dzieci. Osobiście mam wątpliwości co do takiego postępowania ze względu na stosunkowo częste działania niepożądane alemtuzumabu, takie jak choroby tarczycy (u 30–40 proc. pacjentów otrzymujących ten lek) czy groźna małopłytkowość immunologiczna. Zarówno schorzenia tarczycy, jak i małopłytkowość mogą niekorzystnie wpływać na matkę i na dziecko – oceniła dr Aleksandra Podlecka-Piętowska.

Jeszcze mniej danych istnieje na temat wpływu na ciążę i na płód okrelizumabu (w badaniach klinicznych tego leku zalecane były podwójne metody antykoncepcji). Zgodnie z ChPL koncepcja jest bezpieczna dopiero po 12 miesiącach od ostatniego podania leku. Jeśli jednak dojdzie do ekspozycji płodu na działanie okrelizumabu, należy u dziecka zbadać poziom limfocytów B, zwłaszcza przed planowanymi szczepieniami, i ewentualnie odroczyć szczepienia szczepionkami żywymi i żywymi atenuowanymi do czasu odbudowania populacji tych limfocytów.

Kładrybina ma kategorię X według klasyfikacji FDA dla leków stosowanych w ciąży, co oznacza, że jest potencjalnie genotoksyczna. Wiadomo, że związek ten zaburza syntezę DNA, a więc może uszkadzać zarówno plemniki, jak i komórki jajowe. Dlatego zgodnie z ChPL skuteczna antykoncepcja powinna być stosowana bezwzględnie zarówno przez mężczyzn, jak i przez kobiety przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu leku. Przeciwwskazane jest również karmienie piersią – w trakcie leczenia kładrybiną oraz przez tydzień po podaniu ostatniej dawki tego leku.

### Natalizumab – terapia drugiej linii dla przyszłych matek

Ostatnim z omówionych podczas prezentacji leków był natalizumab.

– Najwięcej danych i informacji dotyczących leczenia SM w trakcie ciąży spośród wszystkich leków stosowanych w drugiej linii terapii mamy dla natalizumabu. Większość neurologów ma też już własne doświadczenia w tym zakresie. Właściwie jedynie obserwowane działanie niepożądane natalizumabu dla dziecka to przejściowa, łagodna do umiarkowanej, małopłytkowość i/lub niedokrwistość. Wykazano je u 75 proc. noworodków urodzonych przez matki przyjmujące natalizumab przez całą ciążę, a więc także w trzecim trymestrze (tj. po 30. tygodniu ciąży). Z drugiej strony wiemy doskonale, że przerwanie leczenia natalizumabem w związku z planowaną ciążą wiąże się z dużym ryzykiem uaktywnienia się choroby – 35 proc. pacjentek doświadcza wtedy rzutu choroby, a u ponad 10 proc. następuje istotne pogorszenie stanu neurologicznego. Dlatego aktualnie eksperci zalecają zaprzestanie podawania natalizumabu dopiero po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu ciążowego. Powrót do leczenia powinien

### Natalizumab i macierzyństwo: opisy przypadków klinicznych

#### Pacjentka 1 (33 lata)

- luty 2009 r.: pierwsze objawy SM (niedowład prawostronny)
- czerwiec 2009 r.: rozpoznanie SM
- grudzień 2009 r.: rozpoczęcie leczenia interferonem  $\beta$ -1b
- grudzień 2009 r. – luty 2011 r.: trzy rzuty choroby wymagające leczenia kortykosteroidami dożylnymi
- marzec 2011 r.: rozpoczęcie leczenia natalizumabem
- lata 2011–2014: bez rzutów choroby, neurologicznie – bez niedowładów, odruchy ścięgniste  $P > L$ , obustronny objaw Babińskiego, dyskretne obniżenie czucia wibracji w pkd, EDSS 1,5; pacjentka wychodzi za mąż i planuje macierzyństwo
- lipiec 2015 r.: pacjentka zachodzi w ciążę, przerwanie leczenia natalizumabem
- lipiec 2015 r. – kwiecień 2016 r.: przebieg ciąży prawidłowy, bez rzutów SM w czasie ciąży
- kwiecień 2016 r.: pacjentka rodzi zdrową córkę
- czerwiec 2016 r.: kontrolny MRI mózgu – bez nowych ognisk, bez zmian aktywnych; powrót do leczenia natalizumabem
- lata 2016–2018: bez rzutu choroby
- czerwiec 2018 r.: kolejny kontrolny MRI mózgu – stabilny; pacjentka planuje drugą ciążę
- październik 2018 r.: przerwanie leczenia natalizumabem z powodu ciąży
- maj 2019 r.: pacjentka rodzi zdrowego syna
- lipiec 2019 r.: kontrolny MRI mózgu – bez nowych ognisk, bez zmian aktywnych; powrót do leczenia natalizumabem
- lipiec 2020 r.: ponowny kontrolny MRI mózgu – bez nowych ognisk, bez zmian aktywnych; stan neurologiczny stabilny, EDSS 1,5; bez rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia natalizumabem, kontynuacja leczenia natalizumabem

#### Pacjentka 2 (32 lata)

- styczeń 2014 r.: zaburzenia chodu i równowagi
- maj 2014 r.: rozpoznanie SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym
- czerwiec 2014 r.: rozpoczęcie leczenia interferonem  $\beta$ -1b
- lata 2014–2015: jeden umiarkowany rzut choroby
- czerwiec 2016 r.: ciężki rzut choroby; wzrost EDSS do 6,0; w badaniu MRI mózgowia 5 nowych ognisk, w tym 2 wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego; leczenie kortykosteroidami dożylnie i poprawa EDSS do 4,5
- październik 2016 r.: rozpoczęcie leczenia natalizumabem (przeciwciała anti-JCV nieobecne)
- październik 2018 r.: kontrolny MRI mózgu – bez nowych ognisk, bez zmian aktywnych; neurologicznie – dyskretna parapareza spastyczna kkd, obustronny objaw Babińskiego, dysmetria w kkd, chwiejna próba Romberga, dystans chodu  $> 1$  km; poprawa EDSS do 3,5
- luty 2019 r.: pacjentka zachodzi w ciążę, przerwanie leczenia natalizumabem
- luty 2019 r. – październik 2019 r.: przebieg ciąży prawidłowy, bez rzutów SM, EDSS 3,5
- październik 2019 r.: pacjentka rodzi zdrowego syna
- listopad 2019 r.: powrót do leczenia natalizumabem
- wrzesień 2020 r.: bez rzutu choroby od momentu rozpoczęcia leczenia natalizumabem; samopoczucie pacjentki dobre; powrót do pracy

#### Pacjentka 3 (37 lat)

- październik 2009 r.: pierwszy rzut choroby (zespół piramidowo-mózdkowy); EDSS 3,0; w badaniu MRI mózgu typowe zmiany demielinizacyjne, co najmniej 5 ognisk wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego; rozpoznany CIS; leczenie kortykosteroidami dożylnie; poprawa EDSS do 1,5
- marzec 2010 r.: rozpoczęcie leczenia w badaniu TOPiC (teryflunomid vs placebo)
- lata 2013–2014: dwa rzuty choroby, nadal aktywne zmiany w MRI mózgu
- czerwiec 2014 r.: rozpoczęcie leczenia natalizumabem
- czerwiec 2015 r.: bez rzutu choroby, kontrolny MRI mózgu – po raz pierwszy bez nowych ognisk, bez zmian aktywnych; pacjentka planuje ciążę (pacjentka próbowała bezskutecznie zająć w ciążę jeszcze przed pierwszym rzutem SM, jest leczona z powodu zespołu policystycznych jajników i rozważane jest zapłodnienie *in vitro*)
- kwiecień 2016 r.: pacjentka zachodzi w ciążę, przerwanie leczenia natalizumabem
- październik 2016 r. (27. tydzień ciąży): zawroty głowy z nudnościami i wymiotami; podejrzenie rzutu SM; leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin poliwalentnych; ustąpienie objawów po kilku dniach
- styczeń 2017 r.: pacjentka rodzi zdrowe dziecko
- luty 2017 r.: stan neurologiczny stabilny, EDSS 2,0; powrót do leczenia natalizumabem
- luty 2020 r.: bez rzutu choroby, kontrolny MRI mózgu – bez nowych ognisk, bez zmian aktywnych

Źródło: Materiał własny Kliniki Neurologii WUM

natomiast nastąpić jak najszybciej po urodzeniu dziecka, czyli w ciągu 14 dni po porodzie. U kobiet z bardzo aktywnym SM można kontynuować terapię natalizumabem do 30. (34.) tygodnia ciąży, z zaleceniem wydłużenia odstępów czasowych pomiędzy podawaniem kolejnych dawek leku – wyjaśniała dr Aleksandra Podlecka-Piętowska.

Z przeglądu leków stosowanych w SM o dużej aktywności (czyli w drugiej linii terapii) wynika, że lekiem pierwszego wyboru u pacjentek planujących zajście w ciążę jest natalizumab.

– Musimy pamiętać, że rozpoznanie nawet aktywnej postaci SM nie oznacza dla pacjentek konieczności rezygnacji z macierzyństwa. Naszym obowiązkiem jest ustalenie już na etapie wyboru leku, czy pacjentka planuje macierzyństwo, gdyż jeśli ma takie plany, należy rozpocząć leczenie takim lekiem, który umożliwi ich realizację, czyli natalizumabem. Posiadanie rodziny i dziecka jest podstawową potrzebą wielu kobiet i podstawowym ich prawem, dlatego naszym zadaniem jest ułatwianie im tego – zakończyła dr Aleksandra Podlecka-Piętowska.

### Obserwacje długoterminowe skuteczności i bezpieczeństwa

Sesję ekspertów „Doświadczenia własne w SM” zakończyła prof. dr hab. n. med. Beata Zakrzewska-Pniewska z Kliniki Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, która omówiła skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu w kontekście obserwacji odległych. Jak przypomniała ekspertka, działania niepożądane wielu leków widoczne są dopiero po dłuższym czasie stosowania terapii przewlekłej, a ocenie tych odległych efektów służą rejestry chorych. Przykładem takiego rejestru jest program TOP, prowadzony już od ponad 10 lat i gromadzący dane pacjentów z SM leczonych natalizumabem.

– Korzyści wynikające ze stosowania natalizumabu uwidocznione w rejestracyjnych badaniach klinicznych nie budzą żadnych wątpliwości. Jest to 68-procentowa redukcja rocznego wskaźnika rzutów, 42-procentowa redukcja postępu niepełnosprawności oraz 37 proc. pacjentów wolnych od aktywności choroby. W badaniach tych udowodniono więc poprawę funkcjonowania pacjentów oraz jakości ich życia, a także określono profil bezpieczeństwa leku. Ujawnione działania niepożądane spowodowały, że rejestracja została obarczona pewnymi zastrzeżeniami, takimi jak konieczność monitorowania pacjentów pod kątem ryzyka PML. Ale tak naprawdę bezpieczeństwo stosowania natalizumabu można było ocenić, dopiero obserwując chorych w codziennej praktyce klinicznej, a to umożliwił rejestr TOP. Zgromadzono w nim dane ponad 6 tys. pacjentów z długim czasem ekspozycji na lek (mediana 3,3 roku wobec 1,8 roku w badaniach klinicznych) oraz dłuższym czasem obserwacji (mediana 62 miesiące wobec 26 miesięcy). Co ważne, w rejestrze TOP uwzględniono zarówno dane pacjentów kontynuujących leczenie natalizuma-



Fot. Tomasz Jędrzejewski Dział Fotomedyczny WUM

”

prof. Beata Zakrzewska-Pniewska: Korzyści wynikające ze stosowania natalizumabu uwidocznione w rejestracyjnych badaniach klinicznych nie budzą żadnych wątpliwości. Jest to 68-procentowa redukcja rocznego wskaźnika rzutów, 42-procentowa redukcja postępu niepełnosprawności oraz 37 proc. pacjentów wolnych od aktywności choroby

– jak i tych, którzy odstawili ten lek, ale pozostali w programie – mówiła prof. Beata Zakrzewska-Pniewska.

### Dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej

Program TOP to otwarte, międzynarodowe, wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM rozpoczynających leczenie natalizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Aktualna analiza obejmuje okres od lipca 2007 r. do listopada 2017 r. i uwzględnia dane pacjentów z 17 krajów. Pierwszorzędnym punktem końcowym analizy jest długotrwałe bezpieczeństwo terapii natalizumabem (SAE), a punktem drugorzędowym – aktywność rzutowa i zmiana w skali EDSS.

– Jeśli chodzi o skuteczność leczenia, to już analiza programu TOP po 7 latach potwierdziła, że natalizumab ograniczył ryzyko rozwoju niepełnosprawności w skali EDSS, a nawet poprawiał sprawność pacjentów ocenianą w tej skali, a efekt ten był tym większy, im wcześniej wdrażano leczenie natalizumabem. Ponadto im wcześniej rozpoczynano stosowanie tego leku, tym większą uzyskiwano redukcję aktywności rzutowej SM. Kolejne twarde dowody na skuteczność natalizumabu przyniosła najnowsza analiza badania TOP po 10 latach jego trwania. Obliczono, że skumulowane prawdopodobieństwo braku rzutu choroby po 10 latach w populacji ogółem pacjentów leczonych natalizumabem wynosi 45,8 proc., a względna redukcja rocznego wskaźnika rzutu w 10. roku wyniosła 92,5 proc. wobec punktu wyjściowego. Istotnie niższy wskaźnik rzutów w trakcie leczenia natalizumabem zaobserwowano u pacjentów: z niższą oceną w skali EDSS w punkcie wyjściowym, mniejszą liczbą wcześniej stosowanych leków modyfikujących przebieg

choroby lub mniejszą liczbą rzutów w roku poprzedzającym leczenie. Ponadto szacunkowe skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej progresji niepełnosprawności wyniosło 27,8 proc., a szacunkowe skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy sprawności 33,1 proc. Oznacza to, że nie tylko udało się osiągnąć zahamowanie choroby, ale co więcej – stan kliniczny chorych na przestrzeni lat poprawia się w trakcie terapii natalizumabem – relacjonowała prof. Beata Zakrzewska-Pniewska.

Ekspertów ucieszyły również wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa natalizumabu uzyskane po 10 latach obserwacji.

– Zasadniczo profil bezpieczeństwa nie zmienił się w porównaniu z poprzednią, 7-letnią obserwacją: 85 proc. pacjentów nie doświadczyło poważnych działań niepożądanych, a najczęstszym zgłaszanym poważnym działaniem niepożądanym było zakażenie, które wystąpiło u 4,1 proc. pacjentów. Wskaźniki zapadalności na zakażenia oportunistyczne, nowotwory złośliwe i PML były względnie niskie i wynosiły  $\leq 1,02$  na 1000 pacjentolat. Dlatego można stwierdzić, że najnowsza analiza etapowa danych z badania TOP przeprowadzona po 10 latach potwierdziła skuteczność w rzeczywistej praktyce klinicznej i dobrze znany profil bezpieczeństwa natalizumabu – mówiła prof. Beata Zakrzewska-Pniewska.

### Leczenie SM w czasie pandemii COVID-19

Program TOP pokazuje także efekty kliniczne odstawienia natalizumabu. W tej analizie oceniano ryzyko uaktywnienia

SM, tj. zwiększenia rocznego wskaźnika rzutów lub nasilenia niepełnosprawności, zdefiniowanej jako osiągnięcie 4 lub więcej punktów w skali EDSS, jeśli wyjściowa ocena EDSS wynosiła poniżej 3, lub osiągnięcie 6 punktów w skali EDSS, jeśli wyjściowa ocena EDSS wynosiła  $\geq 3$ . Stwierdzono, że najniższy roczny wskaźnik rzutów występuje u pacjentów kontynuujących leczenie natalizumabem, a czynnikami predykcyjnymi wystąpienia rzutu po odstawieniu natalizumabu były: wysoki wynik w EDSS oraz długi czas bez podawania leku.

– Wiemy już, że odroczenie lub zaprzestanie – z różnymi przyczynami – immunoterapii natalizumabem w populacji pacjentów z aktywną postacią SM ma bardzo poważne konsekwencje, bo prowadzi do uaktywnienia choroby: pojawienia się rzutów, szybkiej progresji i narastania niepełnosprawności. Niestety, obecnie wielu pacjentów zaprzestaje leczenia z powodu pandemii COVID-19. Tymczasem ryzyko uaktywnienia SM po odstawieniu leku jest większe niż ryzyko poważnej infekcji przy kontynuacji leczenia. Dlatego nasze zalecenia mówią o konieczności kontynuowania leczenia natalizumabem u większości pacjentów przy zachowaniu odpowiedniego reżimu sanitarnego. Modyfikacja dawkowania najczęściej jest zbędna, tylko w nielicznych, uzasadnionych przypadkach można wydłużyć interwał pomiędzy wlewami maksymalnie do 6 tygodni. Przy rozpoznaniu infekcji wywołanej koronawirusem SARS-CoV-2 można czasowo odroczyć podanie leku – wyjaśniła prof. Beata Zakrzewska-Pniewska. ■

### Piśmiennictwo

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372: 1502-1517.
2. Costantino CM, Baecher-Allan C, Hafler DA. Multiple sclerosis and regulatory T cells. J Clin Immunol 2008; 28: 697-706.
3. Bsibsi M, Peferoen LAN, Holtman IR i wsp. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN- $\gamma$  and alpha B-crystallin. Acta Neuropathol 2014; 128: 215-229.
4. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. Nat Rev Immunol 2009; 9: 393-407.
5. Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 557-567.
6. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH i wsp. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. Neurology 2012; 78: 823-832.
7. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Ann Rev Immunol 2005; 23: 683-747.
8. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899-910.
9. Stuve O, Cravens PD, Frohman EM i wsp. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. Neurology 2009; 72: 396-401.
10. Yu Y, Schürpf T, Timothy Springer TA. How natalizumab binds and antagonizes  $\alpha 4$  integrins. J Biol Chem 2013; 288: 32314-32325.
11. Podar K, Zimmerhackl A, Fulciniti M i wsp. The selective adhesion molecule inhibitor natalizumab decreases multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment: therapeutic implications. Br J Haematol 2011; 155: 438-448.
12. Khademi M, Bornsen L, Rafatnia F i wsp. The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers. Eur J Neurol 2009; 16: 528-536.
13. Man S, Tucky B, Bagheri N i wsp.  $\alpha 4$  Integrin/FN-CS1 mediated leukocyte adhesion to brain microvascular endothelial cells under flow conditions. J Neuroimmunol 2009; 210: 92-99.
14. Sellebjerg F, Bornsen L, Khademi M i wsp. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. Neurology 2009; 73: 2003-2010.
15. Mancuso R, Franciotta D, Rovaris M i wsp. Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study. Mult Scler 2014; 20: 1900-1903.
16. Clerico M, De Mercanti SF, Signori A i wsp. Extending the interval of natalizumab dosing: is efficacy preserved? Neurotherapeutics 2020; 17: 200-207.
17. Yamout B, Sahraian MA, Ayoubi NE i wsp. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. Mult Scler Relat Disord 2018; 24: 113-121.