

NEUROLOGIA

Co warto wziąć pod uwagę przy wyborze pierwszego leku w terapii stwardnienia rozsianego?

W leczeniu stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM) dysponujemy dzisiaj kilkunastoma skutecznymi lekami. Dzięki odpowiedniemu dopasowaniu leku do potrzeb pacjenta choroba ta nie musi się wiązać z ryzykiem progresji. Jak jednak dobrać lek? Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą, wymagającą długotrwałego leczenia, dlatego przy wyborze leku warto pamiętać zarówno o skuteczności, długoterminowym bezpieczeństwie, jak i odwracalności działania. Preparatem o potwierdzonej długoterminowej skuteczności, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz najszybciej odwracalnym wpływie na układ immunologiczny jest fumaran dimetylu (*dimethylis fumaras* – DMF).

Około 20 lat temu rozpoczęła się era ogromnego, wręcz rewolucyjnego postępu w leczeniu SM. Wówczas na rynek zaczęły wchodzić coraz to nowsze terapie immunomodulujące i modyfikujące przebieg SM, które przestało być chorobą nieuchronnie prowadzącą do niepełnosprawności. Współczesna medycyna umożliwia zatrzymanie postępu SM, co pozwala wielu chorym na prowadzenie normalnego, aktywnego życia.

– Dziś mamy do dyspozycji wiele możliwości leczenia SM, a zatem pytanie brzmi, jak dokonać właściwego wyboru. Choć ważne jest, żeby leczenie podjąć jak najwcześniej, nie musimy tego robić w pośpiechu i warto dokładnie przemyśleć wybór terapii. Stwardnienie rozsiane nie stanowi zagrożenia życia, jak np. udar, co oznacza, że leczenie trzeba rozpocząć bez zbędnej zwłoki, ale też bez popłochu – mówi prof. Ralf Gold, kierownik Katedry Neurologii w Szpitalu św. Józefa Uniwersytetu Ruhry w Bochum w Niemczech. – Właściwym postępowaniem jest podjęcie decyzji terapeutycznej w ciągu miesiąca lub kilku tygodni po diagnozie SM. Wybór leku powinien zależeć od nasilenia choroby, czyli stopnia ciężkości SM. Następnie należy monitorować efektywność leczenia i na tej podstawie zdecydować wraz z pacjentem, czy wybór, którego dokonaliśmy, był odpowiedni. Jeśli jest taka potrzeba, powinno się wdrożyć leczenie o wyższej skuteczności – dodaje.



Fot. Katholisches Klinikum Bochum

„ prof. Ralf Gold: Stan wielu pacjentów z SM można ustabilizować za pomocą leków podstawowych, takich jak DMF, pod warunkiem wczesnego wdrożenia leczenia. Światowe badania RWE wykazują, że skuteczność DMF jest wyższa od skuteczności interferonu beta, octanu glatirameru czy teryflunomidu, a porównywalna ze skutecznością modulatorów SIP

– W SM bardzo ważna jest personalizacja leczenia. Należy mieć świadomość, że stan wielu pacjentów można ustabilizować za pomocą leków podstawowych, takich jak DMF, pod warunkiem wczesnego wdrożenia terapii. Światowe badania RWE (real world evidence) wykazują, że skuteczność DMF jest wyższa od skuteczności interferonu beta, octanu glatirameru czy teryflunomidu, a porównywalna ze skutecznością terapii wysoko skutecznych, takich jak modulatory SIP. Jeśli jednak mamy do czynienia z wysoką aktywnością SM i leczenie takie nie przynosi pożądanych efektów, trzeba szybko reagować, eskalować terapię i zastosować któryś z leków o wyższej skuteczności. Zawsze trzeba porozmawiać z pacjentem, ponieważ zarówno przy wyborze pierwszego leku, jak i ewentualnej zmianie musimy uwzględnić takie czynniki, jak planowane szczepienia czy planowanie rodziny w przypadku kobiet. Ten aspekt może przemawiać za wyborem pewnych leków i zdecydowanym odrzuceniem innych – podkreśla prof. Ralf Gold.

nia rezonansem magnetycznym). Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę również wiek pacjenta, płeć, choroby współwystępujące, a przede wszystkim profil bezpieczeństwa leku. Generalnie istnieją dwie strategie leczenia SM: eskalacyjna i indukcyjna. W strategii eskalacyjnej leczenie zaczyna się od leków o niższej skuteczności, ale dobrze poznanym i bardzo korzystnym profilu (tzw. leków podstawowych), a gdy okazują się one niewystarczające i wciąż stwierdza się aktywność choroby (kliniczną lub radiologiczną), przechodzi się na tzw. terapie wysoko skuteczne. W strategii indukcyjnej leczenie od razu zaczyna się od terapii wysoko skutecznych.

Biała księga leczenia SM

Profesor Ralf Gold jest współautorem tzw. białej księgi, czyli stanowiska eksperckiego, które ukazało się w 2021 r. na łamach czasopisma „Therapeutic Advances in Neurological Disorders”, a dotyczy wyboru optymalnej terapii modyfikującej przebieg SM w zależności od oszacowanego ryzyka progresji choroby u danego pacjenta (Ther Adv Neurol Disord 2021; 14: 17562864211039648). Oceny tego ryzyka dokonuje się między innymi na podstawie częstości występowania rzutów SM, ich ciężkości oraz parametrów radiologicznych (tj. wyników bada-

Działanie przeciwoksydacyjne i przeciwzapalne

Fumaran dimetylu to lek, którego historia sięga lat 80. XX wieku. Wówczas w Niemczech zarejestrowano fumarany w leczeniu łuszczycy. Ponieważ łuszczycą jest chorobą autoimmunologiczną często współwystępującą z SM, neurologi w ośrodku w Bochum zaobserwowali, że zastosowanie kwasu fumarowego działa korzystnie nie tylko na objawy łuszczycy, lecz także na przebieg SM. Następnie korzystny wpływ DMF na SM w postaci rzutowo-remisyjnej został potwierdzony w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych.

– W naszej klinice w Bochum od początku tego stulecia prowadzone były badania naukowe, które miały na celu wyjaśnienie mechanizmu działania DMF. Wykazaliśmy, że związek ten po trafieniu do jądra komórki aktywuje jej wewnętrzne mechanizmy obronne, co działa przeciwutleniająco i redukuje stany zapalne, a tym samym pomaga przy SM. Wiemy jednak, że DMF ma kilka mechanizmów działania i obecnie przyglądamy się jego wpływowi między innymi na mikrobiom – mówi prof. Ralf Gold.

Badania kliniczne i rzeczywista praktyka

Fumaran dimetylu jest z powodzeniem stosowany u ponad 580 tys. pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM na całym świecie, co oznacza 1,3 mln pacjentolat ekspozycji na ten lek. Długoterminowa (trwająca co najmniej 13 lat) skuteczność i bezpie-

czeństwo DMF zostały potwierdzone w badaniu klinicznym ENDORSE, którego końcowe wyniki opublikowano w 2022 r. na łamach „Multiple Sclerosis” (Mult Scler 2022; 28: 801–816).

– Dowiedziono w nim, że stan 70 proc. pacjentów leczonych tym lekiem jest stabilny, wskaźnik EDSS określający stopień niepełnosprawności nie zmienia się, a bezwzględny wskaźnik rzutów wynosi 1 na 10 lat. Tolerancja farmakologiczna nie stanowi zatem problemu, lek nadal działa pomimo wieloletniego stosowania. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia są szczególnie dobre u pacjentów nowo zdiagnozowanych, czyli takich, u których stosowanie DMF rozpoczęto zaraz po diagnozie SM. W tej grupie aż u 80 proc. chorych wskaźnik EDSS nie przekroczył wartości 2. Wyniki tego badania w sposób przekonujący pokazują, że możemy zaoferować naszym pacjentom bardzo dobre leczenie. Potwierdzają to obserwacje poczynione w rzeczywistej praktyce klinicznej przez 10 lat, które upłynęły od rejestracji DMF w Unii Europejskiej, a także moje osobiste doświadczenia ze stosowaniem tego leku – podsumowuje prof. Ralf Gold.

Jak podkreśla ekspert, niewątpliwą zaletą DMF jest to, że efekt jego działania na układ immunologiczny jest szybko odwracalny – najszybciej spośród wszystkich obecnie zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg SM. Pozwala to w razie potrzeby na szybką zmianę terapii lub podjęcie innych koniecznych kroków.

Anna Woźniak

„ prof. Ralf Gold: Wyniki dotyczące skuteczności leczenia są szczególnie dobre u pacjentów nowo zdiagnozowanych, czyli takich, u których stosowanie DMF rozpoczęto zaraz po diagnozie SM – w tej grupie aż u 80 proc. chorych wskaźnik EDSS nie przekroczył wartości 2

„ Efekt działania DMF na układ immunologiczny jest szybko odwracalny – najszybciej spośród wszystkich obecnie zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg SM. Pozwala to w razie potrzeby na szybką zmianę terapii lub podjęcie innych koniecznych kroków

