



prof. dr hab. n. med.

Adam Stępień

Klinika Neurologiczna,
Wojskowy Instytut Medyczny

Kierownik Kliniki:

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

O przewadze leczenia indukcyjnego nad leczeniem eskalacyjnym stwardnienia rozsianego

About the advantage of induction therapy over escalation therapy in multiple sclerosis

STRESZCZENIE

Perspektywy leczenia stwardnienia rozsianego znacznie się zmieniły wraz z zatwierdzeniem ponad 10 nowych leków tylko w ciągu ostatniej dekady. Ale do dziś nie osiągnięto konsensusu co do tego, które terapie powinny być stosowane jako pierwszy wybór, a ostatnio opublikowane międzynarodowe wytyczne różnią się między sobą. Podczas leczenia pacjenta na wczesnym etapie choroby rozważa się podejście eskalacyjne lub indukcyjne. W terapii eskalacyjnej kładzie się nacisk na bezpieczeństwo, podczas gdy w terapii indukcyjnej na skuteczność. Opublikowano wiele rzeczowych artykułów, w których rozważano, czy środki o większej skuteczności powinny być stosowane wcześniej. W pracy przedstawiono argumenty przemawiające za wyższością terapii indukcyjnej nad eskalacyjną.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie indukcyjne

ABSTRACT

The treatment landscape of multiple sclerosis shifted significantly in the last years with the approval of over 10 new medications over the past decade alone. But to this day no consensus has been achieved regarding which treatments should be used at first choice and recently published international consensus guidelines differing. An escalation or induction approach is considered when treating a patient early in the disease course. An escalator prioritizes safety, whereas an inducer would favor efficacy. A number of thoughtful articles considering whether higher efficacy agents should be used early have been published. The article presents arguments for the superiority of induction therapy over escalation therapy.

Key words: multiple sclerosis, induction therapy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Klinika Neurologiczna,

Wojskowy Instytut Medyczny

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest chorobą przewlekłą, w której przebiegu narasta niepełnosprawność i dochodzi do okresowych zaostrzeń w postaci rzutów będących konsekwencją procesu zapalnego toczącego się w układzie nerwowym. Etiologia i patogenezę choroby pozostają niewyjaśnione. Główne cele obecnie dostępnego leczenia to zmniejszenie narastania nieodwracalnej niepełnosprawności i spowolnienie postępu choroby w perspektywie długoterminowej.

Wprowadzone do terapii w latach 90. XX w. interferony β -1_b i β -1_a oraz octan glatirameru były pierwszymi lekami spowalniającymi przebieg postaci rzutowo-remisyjnej SM (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*). W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT, *disease-modifying therapy*). Obecnie dysponujemy już ponad piętnastoma preparatami o odmiennym mechanizmie działania, drodze podawania, czasie półtrwania i sile działania. Nowe leki poprzez silniejszy wpływ hamujący na układ immunologiczny w większym stopniu ograniczają liczbę rzutów choroby i rozwój nowych zmian demielinizacyjnych w układzie nerwowym oraz istotnie spowalniają postęp choroby. Z uwagi na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, głównie infekcyjnych, podczas ich stosowania wymagane jest indywidualne i częste monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Dominuje przekonanie, że leki te, choć nowsze i efektywniejsze, należy stosować w drugiej kolejności, po wykazaniu nieskuteczności preparatów pierwszego wyboru. Na idei tej oparty jest także obowiązujący w naszym kraju program leczenia SM Narodowego Funduszu Zdrowia. Obecnie dzięki dostępności licznych leków w różnych postaciach, o odmiennych drogach podania (preparaty iniekcyjne, doustne i wlewy dożylnie) i sile działania uzyskaliśmy możliwość indywidualizacji leczenia i doboru leku w zależności od nasilenia oraz przebiegu choroby u danego chorego. Daje to nadzieję na osiągnięcie najlepszego efektu klinicznego z uwzględnieniem preferencji pacjenta, bezpieczeństwa leczenia i możliwości jego skutecznego monitorowania oraz lepszego przewidywania długoterminowego efektu klinicznego. Przyszłe badania powinny precyzyjnie ocenić długoterminowe bezpieczeństwo terapii, aby zmaksymalizować stosunek korzyści do ryzyka i określić, czy i w jakim momencie kontynuowanie leczenia dostępnymi obecnie lekami jest zasadne.

Przeprowadzone do tej pory badania pozostawiły wiele pytań, na które nie znamy odpowiedzi lub są one niejednoznaczne. Do głównych kwestii należą:

- kiedy rozpocząć terapię (w izolowanym zespole objawów klinicznych [CIS, *clinically isolated syndrome*] czy w izolowanym zespole objawów radiologicznych [RIS, *radiologically isolated syndrome*])
- który lek uznać za lek pierwszego wyboru
- jak i po jakim czasie oceniać skuteczność leczenia; na podstawie danych klinicznych czy radiologicznych
- czy kontynuować leczenie, gdy pojawi się aktywność kliniczna, i kiedy uznać, że jest ono nieskuteczne
- kiedy dokonać zmiany leku i na jaki

- czy ocena progresji w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) jest wystarczającym pomiarem narastania niepełnosprawności
- czy zasadne jest rozpoczynanie leczenia u starszych chorych (np. po 50. r.ż.).

Pytania te stanowią kanwę do dyskusji na wielu konferencjach i kongresach, a poglądy na te tematy nie są zgodne.

OCENA AKTYWNOŚCI CHOROBY I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

Do oceny aktywności choroby powszechnie stosuje się wskaźnik NEDA (*no evidence of disease activity*), powstały na podstawie analiz *post hoc* badań klinicznych III fazy. Obecnie definiowany jest on na podstawie trzech powiązanych parametrów aktywności choroby: braku nawrotów (rzutów), braku progresji w zakresie niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS oraz braku aktywności w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) – obecności nowych lub powiększania się zmian w T2 bądź wzmacniania się zmian po kontraście gadolinowym. Koncepcja wskaźnika NEDA ewoluuje, zostały opracowane dwie nowsze skale, są jednak używane głównie w badaniach klinicznych. NEDA-4 to skala, która dodatkowo uwzględnia zanik mózgu jako miarę postępu choroby, a w przypadku NEDA-5 bierze się pod uwagę także stężenia neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Kolejną ewolucją koncepcji oceny stanu funkcjonalnego chorych na SM jest zaproponowany niedawno do stosowania u pacjentów z postępującym SM NEPAD (*no evidence of progression or active disease*) – czyli brak dowodów na postępującą lub aktywną chorobę. Termin ten definiuje się jako brak dowodów na progresję w złożonym punkcie końcowym takim jak test EDSS, test 25 kroków w czasie oraz wynik testu dziewięciu kołków.

Wiele badań nad stwardnieniem rozsianym dowodziło, że wiek zachorowania jest konsekwentnie powiązany z ewolucją niepełnosprawności. W niektórych badaniach klinicznych starszy wiek w momencie początku choroby wiązał się z szybszym postępem niepełnosprawności [1, 2]. Średni czas do uzyskania 6 punktów w skali EDSS zmniejszał się wraz ze wzrostem wieku zachorowania i wynosił ok. 31 lat wśród osób, które zachorowały w wieku \leq 19 lat, do 26 lat z początkiem choroby w wieku 20 lat, ok. 17 lat w przypadku zachorowania w wieku 30 lat, ok. 13 lat z początkiem choroby w wieku 40 lat i 7 lat dla osób powyżej 50. r.ż. w chwili zachorowania [3]. Chociaż postęp choroby u młodszych pacjentów jest wolniejszy, to wcześniej stają się oni niepełnosprawni i dlatego dłużej doświadczają niepełnosprawności [1].

Nie mniej istotne znaczenie ma charakter objawów w pierwszych latach choroby i we wczesnym jej przebiegu, co bezpośrednio wiąże się z odległymi wynikami leczenia. We wszystkich podtypach SM gorsze rokowanie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których początkowe objawy obejmują układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, zaburzenia ze strony zwieraczy lub zaburzenia poznawcze [4]. Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie

objawów po pierwszym rzucie choroby stanowi dobry wskaźnik prognostyczny, natomiast niepełne ustąpienie wiąże się z gorszym rokowaniem. Wczesna kumulacja niepełnosprawności widoczna w wyższych wynikach w skali EDSS w pierwszych 5 latach choroby przekłada się na gorsze rokowanie. Umiarkowana niepełnosprawność (EDSS 4,0, gdy nie występuje nawrót) w 1. roku RRMS również wskazuje na większą niepełnosprawność w dłuższym okresie. Utrzymywanie się dłuższej przerwy pomiędzy pierwszym a drugim rzutem choroby wiąże się z łagodniejszym jej przebiegiem [5].

Ważną informacją na temat nasilenia choroby i prawdopodobieństwa jej ewolucji dostarcza badanie metodą rezonansu magnetycznego. Odnotowywane w badaniu MRI uszkodzenie istoty szarej zostało zidentyfikowane jako kluczowy czynnik prognostyczny przejścia od postaci RRMS do postaci wtórnie postępującej (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*). Lokalizacja zmian demielinizacyjnych w MRI również może mieć znaczenie dla rokowania – zmiany podnamiotowe, a zwłaszcza uszkodzenia rdzenia kręgowego, wiążą się z większym kalectwem. W licznych badaniach nad skutecznością terapii różnymi lekami wykazano, że zanik mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym był czynnikiem rokowniczym długotrwałej niepełnosprawności. Co więcej, zanik istoty szarej rdzenia kręgowego przy braku atrofii istoty białej w RRMS jest bardziej wyraźny u chorych z postacią pierwotnie postępującą SM (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*) niż RRMS i skutkuje większą niepełnosprawnością pacjenta niż zanik istoty białej lub istoty szarej mózgu [6].

Wciąż poszukuje się biomarkerów prognostycznych choroby w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Dotychczas przebadano pod kątem rozpoznania, przewidywania przebiegu choroby lub wpływu na odpowiedź na leczenie ponad 20 białek (w tym liczne cytokiny, czynniki neurotroficzne, przeciwciała, oligoklonalne prążki immunoglobulin, interferony i markery uszkodzenia mieliny). Kliniczna użyteczność tych biomarkerów w codziennej praktyce nie została dobrze udokumentowana [7]. W ostatnich latach lekkie łańcuchy neurofilamentów zostały uznane za ważny biomarker predykcyjny postępu SM [8].

Chociaż zidentyfikowano wiele czynników prognostycznych w SM, żaden nie został zweryfikowany jako wiarygodny w przewidywaniu przebiegu choroby u pojedynczych pacjentów. Im więcej negatywnych czynników prognostycznych stwierdza się u chorego, tym większe jest ryzyko gorszego rokowania odległego. Dlatego identyfikacja pacjentów, u których istnieje większe prawdopodobieństwo, że stwardnienie rozlane będzie szybko postępować i w konsekwencji powodować większą niepełnosprawność, może pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia.

KONCEPCJE TERAPEUTYCZNE W SM

Preparaty obecnie stosowane w terapii SM można różnicować na wielu poziomach. Z praktycznego punktu widzenia ich podział

przebiega wzdłuż linii skuteczności leczenia i wyróżnia się terapie o umiarkowanej skuteczności, obejmujące interferony, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu i fingolimod, oraz terapie o wysokiej skuteczności, w ramach których podaje się takie leki, jak: okrelizumab, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina i mitoksantron.

W kontekście pojawiania się wciąż nowych leków istnieją dwa główne podejścia do leczenia. Pierwsze to leczenie eskalacyjne, w którym zaczyna się od terapii lekami o umiarkowanej skuteczności i niższym ryzyku działań niepożądanych, by przy braku odpowiedzi klinicznej zmienić je na leki drugiego wyboru, niosące wyższe ryzyko. Tę drugą grupę leków cechuje istotnie wyższa skuteczność w hamowaniu zarówno aktywności rzutowej, jak i pojawiania się nowych ognisk demielinizacyjnych w układzie nerwowym oraz w opóźnianiu postępu niepełnosprawności i zaniku mózgu. Nowością w podejściu do leczenia SM jest rozpoczynanie terapii od leków z tej grupy, i to już w momencie ustalenia rozpoznania [9].

Wyodrębnia się także terapie podtrzymujące i terapie rekonstrukcji immunologicznej (IRT, *immune reconstitution therapy*). Pierwsza grupa obejmuje leki podawane w sposób ciągły, bez przerwy w dawkowaniu. Terapie te mogą być immunomodulujące lub immunosupresyjne i mogą wywoływać długotrwałą remisję pod warunkiem stałego podawania. W przypadku terapii podtrzymującej każdy rzut choroby wskazuje na nieoptymalną odpowiedź i powinien prowadzić do rozważenia zmiany leczenia lub jego eskalacji. Ponieważ leki są podawane w sposób ciągły, stale istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które może wzrastać z upływem czasu (ryzyko skumulowane).

Dawkowanie i częstotliwość podawania leków, a także wymagane monitorowanie stanowią duże obciążenie dla pacjentów, co może prowadzić do słabszego przestrzegania zaleceń. Leczenie z użyciem IRT, przeciwnie niż podtrzymujące, polega na stosowaniu krótkich kursów. Prowadzi to do zniszczenia komórek autoreaktywnych lub zmniejszenia ich liczby, a następnie repopulacji limfocytarnej i zmiany proporcji komórek układu odpornościowego w kierunku mniej autoreaktywnego fenotypu. Pozwala to na uzyskanie długotrwałej remisji choroby bez dalszych cykli leczenia, a w przypadku niektórych pacjentów może doprowadzić do wyleczenia. Nawrót aktywności choroby po zastosowaniu IRT wymaga dodatkowego kursu terapii bez potrzeby zmiany leczenia lub jego eskalacji jak w przypadku terapii podtrzymujących. IRT charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, ma jednak ono tendencję do zmniejszania się wraz z upływem czasu i w miarę odbudowywania się układu immunologicznego. Ze względu na mechanizm działania IRT są atrakcyjną opcją leczenia w przypadku pacjentów z SM z uwagi na krótkie cykle leczenia (i dłuższe okresy bez konieczności przyjmowania leków), możliwość posiadania dzieci w przyszłości wbrew pierwotnym obawom, i – co obecnie wydaje się godne podkreślenia – możliwość otrzymywania szczepień profilaktycznych.

BADANIA NAD PREPARATAMI STOSOWANYMI W SM W KONTEKŚCIE WCZESNEGO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

Okrelizumab

Lekiem o wysokiej skuteczności w terapii podtrzymującej jest okrelizumab, przeciwciało monoklonalne oddziałujące selektywnie na limfocyty B CD20, które zostało zatwierdzone do leczenia zarówno postaci rzutowo-remisyjnej, jak i pierwotnie postępującej SM [10, 11]. Ze względu na mechanizm działania lek jest przeznaczony do cyklicznego stosowania, z wlewami dożylnymi co 6 miesięcy, i z tego powodu obecnie uznawany za lek podtrzymujący. Podaje się we wlewie: pierwsze dwie dawki to 300 mg, kolejne co 6 miesięcy – 600 mg. Badania rejestracyjne obejmowały dwa 96-tygodniowe randomizowane, kontrolowane badania OPERA I i II oraz randomizowane, kontrolowane placebo badanie ORATORIO, które trwało 120 tygodni. Badania OPERA I i II wykazały wysoką skuteczność w leczeniu pacjentów RRMS, podczas gdy badanie ORATORIO było pierwszym badaniem klinicznym wykazującym skuteczność leczenia okrelizumabem pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby. Obecnie trwają otwarte badania przedłużone.

Pięcioletnie wyniki otwartych badań rozszerzonych III fazy OPERA I, OPERA II i ORATORIO dowiodły, że pacjenci z RRMS, którzy rozpoczęli leczenie 2 lata wcześniej, osiągnęli trwałe zmniejszenie 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu z pacjentami, którzy przeszli z leczenia IFN- β_1 (odpowiednio 16,1% w porównaniu z 21,3% po 5. roku, $p = 0,014$). U pacjentów, którym zmieniono leczenie na okrelizumab, wystąpiło zmniejszenie rzutów choroby (ARR, *annualised relapse rate*) z 0,2 przed zmianą na 0,07 po 3 latach terapii. Leczenie okrelizumabem zmniejszyło również liczbę nowych zmian T1-Gd+ oraz liczbę nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów z PPMS wcześniejsze rozpoczęcie leczenia zmniejszyło progresję niepełnosprawności i progresję niepełnosprawności kończyn górnych. Działania niepożądane wlewu zgłaszano u 34,3% chorych z grupy leczonej okrelizumabem w porównaniu z 9,7% pacjentów leczonych interferonem.

Alemtuzumab

Do leków o silnym działaniu immunosupresyjnym zalicza się alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne IgG1k skierowane przeciwko antygenowi glikoproteinowemu CD52 obecnemu na powierzchni limfocytów T CD3+, limfocytów B CD19+, a także w mniejszych ilościach na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Lek powoduje lizę limfocytów w następstwie aktywacji układu dopełniacza oraz mechanizmów cytotoksycznych, w których uczestniczą przeciwciała. Uważa się, że alemtuzumab wywiera korzystne działanie terapeutyczne m.in. poprzez zmianę liczby, proporcji i właściwości niektórych podtypów limfocytów, zwiększenie reprezentacji podtypów limfocytów T regulatorowych, limfocytów T i B pamięci oraz przemijający wpływ na elementy odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK) [12]. Po dwóch turach leczenia wielu pacjentów wykazuje trwałą odpowiedź w postaci zahamowania aktywności choroby mierzonej parametrem NEDA, bez

konieczności dalszego leczenia [13]. Chorzy, u których ponownie wystąpią rzuty, mogą wymagać dodatkowego cyklu leczenia [14]. Terapia ta wiąże się z częstym występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (u ok. 30% pacjentów) i rzadko innymi objawami, w tym autoimmunologicznym zapaleniem nerek z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (u ok. 0,3% leczonych) i rozwojem autoimmunologicznej trombocytopenii (u ok. 2%). Może dochodzić także do uaktywnienia wirusów z grupy *Herpes*. W 2018 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) wydała ostrzeżenie, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wkrótce po otrzymaniu alemtuzumabu wystąpiły rzadkie, ale poważne przypadki udaru i samoistnego rozwarstwienia tętnic szyjnych. Potwierdzenie tych doniesień wymaga dalszego gromadzenia materiału i obserwacji większej grupy pacjentów. W badaniach rejestracyjnych CARE-MS I i CARE-MS II wykazano skuteczność alemtuzumabu w leczeniu zarówno pacjentów z RRMS wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów z postacią nawrotową choroby podczas leczenia pierwszego rzutu. Dowodów na skuteczność alemtuzumabu jako leku IRT dostarczają dane z przedłużonych badań CARE-MS I i II [14, 15]. W 5-letniej ocenie bezpieczeństwa i skuteczności alemtuzumabu w przedłużonym badaniu CARE-MS I 68,5% uczestników nie otrzymało dodatkowego leczenia. Pomiarzy skuteczności klinicznej NEDA pozostawały stabilne mimo braku dodatkowej terapii. Roczne wskaźniki rzutów (ARR, *annualised relapse rate*) pozostawały niskie (0,19 w 3. roku, 0,14 w 4. roku i 0,15 w 5. roku), a 79,7% pacjentów pozostawało wolnych od 6-miesięcznego nasilenia się niepełnosprawności w ciągu 5 lat. Co istotne, stwierdzono, że 33,4% pacjentów doświadczyło 6-miesięcznej poprawy dotyczącej stanu sprawności. Wyniki te świadczą o długotrwałej odpowiedzi na leczenie alemtuzumabem u większości pacjentów. W czasie od 3 do 5 lat 60,2–62,4% pacjentów doświadczyło stabilizacji choroby mierzonej wskaźnikiem NEDA. W drugim, 5-letnim przedłużonym badaniu CARE-MS II 59,8% pacjentów nie otrzymało dodatkowego leczenia alemtuzumabem w okresie przedłużenia (od 3. do 5. roku). Wraz z rozszerzonym badaniem CARE-MS I badanie to dostarcza silnych dowodów na długotrwałą odpowiedź na leczenie u większości pacjentów niezależnie od tego, czy wcześniej otrzymywali oni leczenie (CARE-MS II), czy też nie (CARE-MS I). W kohorcie pacjentów CARE-MS II ARR również pozostawał niski przez 5 lat (0,22 w 3. roku, 0,23 w 4. roku i 0,18 w 5. roku), a 75,1% pacjentów było wolnych od 6-miesięcznego nasilenia niepełnosprawności w ciągu 5 lat. W tej populacji 42,9% badanych faktycznie doświadczyło 6-miesięcznej poprawy dotyczącej stanu sprawności, a u ponad połowy (52,9–58,2%) nastąpiła stabilizacja w pomiarze NEDA w okresie od 3. do 5. roku. Poprawę potwierdziły również wyniki badania MRI, w którym u 68–70% pacjentów nie stwierdzono jakiegokolwiek aktywności choroby od 3. do 5. roku od podania leku. Dane z analizy *post hoc* wyników w badaniach CARE-MS ($n = 811$) wykazały, że zdarzenia niepożądane ze strony tarczycy wystąpiły u 42% pacjentów, a poważne zdarzenia niepożądane ze strony tarczycy – u 5% w czasie do 6 lat od rozpoczęcia leczenia. Wyniki analizy *post hoc* CARE-MS I, II i badań rozszerzonych świadczą, że osoby, u których wystąpiła aktywność rzutowa po leczeniu alemtuzumabem, miały więcej rzutów w okresie 1–2 lat poprzedzających leczenie alemtuzumabem oraz wyróżniały się wyższym średnim wyjściowym

wynikiem w skali EDSS niż pacjenci, u których nie wystąpiły rzuty choroby po leczeniu. W okresie 6 lat 60% pacjentów pozostało wolnych od 6-miesięcznego potwierdzonego nasilenia niepełnosprawności, a 24% z CARE-MS I i 34% z CARE-MS II osiągnęło 6-miesięczną potwierdzoną poprawę dotyczącą stanu sprawności. W 6. roku po otrzymaniu leczenia 69% badanych z CARE-MS I i 68% z CARE-MS II było wolnych od aktywności choroby w badaniu MRI. Mediana procentowej rocznej utraty objętości mózgu wyniosła -0,67% w CARE-MS I i -0,47% w CARE-MS II odpowiednio -0,24% w 1. roku i -0,13% w 2. roku.

Kladrybina

Innym lekiem silnie tłumiącym aktywność stwardnienia rozlanego jest kladrybina, analog dezoksyadenozyny o działaniu selektywnie cytotoksycznym dla limfocytów [16]. Kladrybinę podaje się doustnie w postaci dwóch 4–5-dniowych kursów w odstępie miesiąca, które powtarza się rok później, by uzyskać łącznie 3,5 mg/kg mc. w ciągu 2 lat. W badaniu CLARITY oceniano leczenie kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg mc. lub 5,25 mg/kg mc. (dawki skumulowane) z placebo [17]. Dowiedziono, że lek wykazuje wysoką skuteczność w hamowaniu aktywności klinicznej i radiologicznej u chorych na SM, aczkolwiek wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Z tego powodu bezpieczeństwo i skuteczność doustnej kladrybiny były dalej analizowane w randomizowanym badaniu rozszerzonym kontynuującym badanie CLARITY. Również jego wyniki dostarczyły silnych dowodów na skuteczność kladrybiny jako leku z grupy IRT [18]. Do omawianego 96-tygodniowego badania przedłużonego włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie główne (n = 806). Uczestnicy, którzy w badaniu CLARITY otrzymywali placebo, zostali przydzieleni do leczenia kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg mc., natomiast tych, którzy w badaniu pierwotnym przyjmowali kladrybinę (w dawce 3,5 lub 5,25 mg/kg mc.), losowo włączano do grupy otrzymującej placebo lub 3,5 mg/kg mc. kladrybiny. Wskaźnik rzutów i odsetek pacjentów bez rzutów były podobne we wszystkich grupach. Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano kilka wniosków. Po pierwsze leczenie kladrybiną przynosiło stabilizację choroby, która utrzymywała się do 4 lat bez konieczności ponownego leczenia. Równocześnie badanie nie dostarczyło dowodów na dodatkowe korzyści z kolejnych kursów leczenia po początkowej 2-letniej indukcji u większości pacjentów. Po połączeniu wyników badania CLARITY z rezultatami badania przedłużonego okazało się, że pacjenci, którzy przeszli z początkowego leczenia placebo do aktywnego leczenia kladrybiną w badaniu przedłużonym uzyskiwali gorsze wyniki EDSS w momencie włączenia do badania przedłużonego i wykazywali większy roczny wskaźnik rzutów (ARR) w porównaniu z osobami leczonymi kladrybiną w badaniu pierwotnym. Wskazuje to na korzyść z wczesnej IRT i negatywne konsekwencje wynikające dla chorych z odroczonego leczenia.

Wnioski z badań

W przyszłości badania w świecie rzeczywistym (RWE, *real world evidence*) nad tymi lekami będą miały kluczowe znaczenie dla oceny ich długoterminowego bezpieczeństwa, aby zmaksymalizować stosunek korzyści do ryzyka podjętego leczenia. Ostatnio opublikowane retrospektywne badania obserwacyjne wykazały, że dłu-

gotrwała niepełnosprawność zmniejsza się u dorosłych z postacią RRMS, którzy rozpoczęli terapię o wysokiej skuteczności w ciągu 2 lat od wystąpienia choroby, w porównaniu z osobami, u których leczenie to rozpoczęto 4–6 lat od początku choroby. Za leki o wysokiej skuteczności uznano rytuksymab, okrelizumab, mitoksantron, alemtuzumab i natalizumab. Niepełnosprawność mierzono za pomocą skali EDSS. Wyjściowa średnia EDSS wyniosła 2,2 w grupie wcześniej leczonej lekami o wysokiej skuteczności i 2,1 w grupie, w której leczenie to rozpoczynano późno. Sześć lat po wystąpieniu choroby średni wskaźnik EDSS wyniósł 2,2 w grupie chorych leczonych wcześniej w porównaniu z 2,9 w grupie chorych leczonych późno (p < 0,0001). Po 10 latach obserwacji odpowiednie wartości w skali EDSS wyniosły 2,3 dla grupy leczonej wcześniej w porównaniu z 3,5 dla grupy leczonej późno (p < 0,0001). Tym samym dowiedziono, że czas rozpoczęcia terapii lekami o wysokiej skuteczności ma długoterminowy wpływ na niepełnosprawność neurologiczną pacjentów. Wyniki te jednoznacznie sugerują, aby leczenie o wysokiej skuteczności traktować jako terapię pierwszego wyboru dla pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego [19].

KORZYŚCI LECZENIA INDUKCYJNEGO

Leczenie indukcyjne rozważa się w przypadku bardziej agresywnych klinicznie lub radiologicznie postaci choroby, gdy wczesny rozwój niepełnosprawności u pacjenta jest wysoce prawdopodobny. W jednym z badań nad skutecznością alemtuzumabu oraz natalizumabu w porównaniu z eskalacją leczenia interferonami, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, fingolimodem lub teryflunomidem stwierdzono zmniejszenie niepełnosprawności po 5 latach w grupie chorych poddanych terapii lekami o wysokiej skuteczności. Nie wiadomo jednak, czy zmniejszenie długotrwałej niepełnosprawności u pacjentów leczonych tymi lekami różni się w zależności od zastosowanych leków w fazie eskalacji leczenia lub strategii podjętego leczenia indukcyjnego.

W innym badaniu Kalincik i wsp. przeanalizowali prospektywnie zebrane dane dotyczące 544 pacjentów z RRMS z rejestru MSBase (n = 308, od stycznia 1975 r. do kwietnia 2017 r.) i szwedzkiego rejestru SM (n = 236, od grudnia 1997 r. do września 2019 r.) [20]. Uczestnicy byli w wieku co najmniej 18 lat, obserwowano ich 6 lat lub dłużej od początku choroby i rozpoczęli terapię wcześniej (0–2 lata) lub późno (4–6 lat) po rozpoznaniu SM. W obu grupach (wczesnego i późnego rozpoczęcia terapii) porównano niepełnosprawność po 6–10 latach od zachorowania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,8 roku, średnia wieku badanej populacji – 31 lat, kobiety stanowiły 71% w grupie leczonej wcześniej i 72% w grupie leczonej późno. Rozpoczęcie terapii o wysokiej skuteczności nastąpiło średnio po 1,1 roku od rozpoznania w grupie leczonej wcześniej i po 5 latach w grupie leczonej późno. Terapia o wysokiej skuteczności była pierwszą immunoterapią po rozpoznaniu u 68% badanych z grupy wczesnej i 21% w grupie późnej. Pierwszymi lekami o wysokiej skuteczności we wczesnym i późnym leczeniu były odpowiednio: rytuksymab 7% i 12%, okrelizumab 0% i 1%, mitoksantron 15% w obu grupach, alemtuzumab < 1% i 1% oraz natalizumab 78% i 72%. Dwa preparaty weszły do użycia

w czasie trwania badania – alemtuzumab w 2013 r. i okrelizumab w 2017 r. W 6–10-letnim okresie obserwacji różnica między grupami pod względem wyniku w skali EDSS wynosiła -0,98 (95% CI od -1,51 do -0,45; $p < 0,0001$) na korzyść grupy chorych wcześniej leczonej. Analiza skumulowanego ryzyka progresji niepełnosprawności wykazała mniejsze ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie wcześniej leczonej lekami wysoko aktywnymi w porównaniu z grupą późno leczoną od daty pierwszej terapii modyfikującej chorobę (HR = 0,34; 95% CI 0,23–0,51; $p < 0,0001$) i daty rozpoznania choroby (HR = 0,46, 95% CI 0,31–0,68; $p = 0,0001$). W badaniu tym prawdopodobieństwo przerwania terapii o wysokiej skuteczności było podobne niezależnie od czasu jej rozpoczęcia (HR = 0,80; 95% CI 0,63–1,03; $p = 0,085$). Po zaprzestaniu terapii lekami o wysokiej skuteczności 33% pacjentów w grupie leczonej wcześniej i 16% w grupie leczonej późno przeszło na inną terapię o wysokiej skuteczności.

Wyniki opisanych powyżej badań pokrywają się z wynikami uzyskanymi po 5 latach obserwacji w badaniu porównującym skuteczność alemtuzumabu i natalizumabu z leczeniem eskalacyjnym. Skłania to do ponownej oceny algorytmów leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przemawiają za tym także wyniki badań podstawowych nad SM, w których wykazano, iż już na wstępnym etapie rozwoju choroby dochodzi do uszkodzenia istoty białej i propagacji zapalenia. Mając powyższe na uwadze, rozsądne i zasadne wydaje się wczesne leczenie indukcyjne. Na początku rozwoju choroby istnieje bowiem wąskie okno skutecznych możliwości terapeutycznych, w którym biologię choroby można znacznie zmodyfikować, tak aby zmienić długoterminowe wyniki leczenia.

Dotychczasowe wyniki badań kontrolowanych dowiodły jednoznacznie, że terapia lekami o wysokiej skuteczności u młodszych pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną i skrócenie czasu do rozpoczęcia leczenia poprawiały długoterminowe wyniki w ocenie stanu niepełnosprawności. Obecnie trwają dwa kolejne prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania porównujące wczesną terapię o wysokiej skuteczności z powszechnym dotychczas podejściem eskalacyjnym (NCT03500328 i NCT03535298), a ich wyniki będą bardzo istotne dla potwierdzenia słuszności nowego trendu w terapii SM.

W większości badań randomizowanych, kontrolowanych III fazy i badaniach RWE nie udało się stwierdzić korzyści ze stosowania leków modyfikujących chorobę wśród pacjentów dotkniętych postacią pierwotnie postępującą SM. Jedynie omówiony okrelizumab i nowy lek siponimod wykazały skuteczne spowolnienie narastania niepełnosprawności w tej grupie chorych.

Ważną kwestią do rozważenia z punktu widzenia bezpieczeństwa leczenia jest przejście z jednego DMT na inny. Pacjenci, którzy przyjmowali natalizumab i zaprzestają stosowania tego leku z powodu ryzyka rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), muszą zdawać sobie sprawę z tego, że leki z grupy IRT wywołują długotrwałą immunosupresję z opóźnioną rekonstytucją immunologiczną oraz że

skutków tych nie można łatwo odwrócić. Podczas leczenia indukcyjnego nie może wystąpić cytotoksyczna odpowiedź limfocytów T CD8+ niezbędna do zwalczania zakażenia wirusowego, w tym także wirusem Johna Cunninghama. Z tego powodu u pacjentów po leczeniu natalizumabem bezpieczniejsze jest zastosowanie terapii pomostową podtrzymującą, aby zapobiec nawrotowej aktywności choroby przed leczeniem innymi preparatami z grupy IRT i aby upewnić się, że nie rozwija się PML.

Proces zapalny indukowany autoimmunizacją jest przyczyną zarówno ostrej, jak i przewlekłej utraty aksonów w stwardnieniu rozsianym, dlatego wielu klinicystów opowiada się za strategią zerowej tolerancji, w której celem terapeutycznym jest długookresowe zahamowanie wszystkich mierzalnych parametrów zapalenia – to znaczy leczenie ukierunkowane na wskaźnik NEDA. Mając to na uwadze, lekarze coraz częściej rozważają IRT jako początkową opcję leczenia. Uzasadnienie dla wcześniejszego zastosowania leków o wyższej skuteczności wynika z obserwacji, że osoby ze stwardnieniem rozsianym, które opóźniają leczenie, radzą sobie gorzej niż pacjenci z wcześniejszym dostępem do terapii. Efektywność leczenia SM u pacjentów stosujących terapię o umiarkowanej skuteczności i zmieniających leki horyzontalnie jest mniejsza niż u tych, którzy zmieniają terapię pionowo (tj. eskalują do opcji o wyższej skuteczności). Sumaryczne wyniki odległe leczenia pacjentów od początku zachorowania lekiem o wyższej skuteczności okazały się lepsze niż te uzyskiwane u osób, które rozpoczęły leczenie preparatami mniej skutecznymi. Obserwacje te pozwalają oczekiwać, że w najbliższym czasie także wyniki badań RWE potwierdzą w dłuższym okresie lepsze wyniki wczesnego zastosowania wysoko skutecznej IRT pod względem zahamowania progresji niepełnosprawności.

Wybór leku musi nie tylko opierać się na skuteczności i ryzyku działań niepożądanych oszacowanych na podstawie badań klinicznych, lecz także uwzględniać preferencje pacjentów, to, co jest dla nich najważniejsze w chorobie, oraz ich tolerancję ryzyka. Aby pacjenci mogli świadomie podejmować decyzje, muszą otrzymać dokładne informacje dotyczące różnych opcji terapeutycznych, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

PODSUMOWANIE

Choć istnieją różne leki modyfikujące przebieg SM, w tym takie jak alemtuzumab i kladrybina, które potrafią na długi czas zahamować postęp choroby, nie ma wśród nich takich, które mogłyby przywrócić utraconą wcześniej funkcję, umożliwiając powrót do normalnego funkcjonowania. Niepełnosprawność pozostaje. Dlatego obecnie najlepszym sposobem leczenia jest powstrzymanie przyszłego postępu choroby i zapobieganie dalszemu narastaniu niepełnosprawności.

IRT wiążą się z wyższym ryzykiem działań niepożądanych, największym na początkowym etapie leczenia, bezpośrednio po jego zastosowaniu, malejącym w miarę upływu czasu, gdy układ odpornościowy jest odtwarzany. Dla części pacjentów kompromis utrzymania sprawności fizycznej w dłuższym okresie może być tego wart, ale inni mogą uznać początkowe ryzyko za zbyt wyso-

kie. Na decyzje dotyczące leczenia mają również wpływ czynniki społeczno-ekonomiczne, choroby współistniejące, styl życia i plany rodzinne oraz występowanie zaburzeń funkcji poznawczych.

IRT są pragmatycznie atrakcyjnym sposobem leczenia stwardnienia rozsianego, ponieważ leki podaje się w krótkich kursach terapii

o malejącym w czasie ryzyku powikłań. Obecnie uważa się, że leki z tej grupy silnie oddziałują na mechanizmy autoimmunologiczne SM poprzez osłabienie układu odpornościowego, który traci wszystkie autoreaktywne komórki immunologiczne lub większość z nich, a następnie są one rekonstruowane. Wielu pacjentów uzyskuje dzięki temu długotrwałą remisję aktywności choroby.

Piśmiennictwo

1. Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006; 67: 954-9.
2. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 269-74.
3. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003; 126: 770-82.
4. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006; 63: 1686-91.
5. Giovannoni G, Bermel R, Phillips T et al. *Mult Scler Relat Disord*. A brief history of NEDA. 2018; 20: 228-30.
6. Calabrese M, Romualdi C, Poretto V et al. The changing clinical course of multiple sclerosis: a matter of gray matter. *Ann Neurol*. 2013; 74: 76-83.
7. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 113-26.
8. Håkansson I, Tisell A, Cassel P et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 703-12.
9. Fillippi M, Rocca M. Rethinking multiple sclerosis treatment strategies. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 281-2. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30063-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30063-6).
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 221-34.
11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 209-20.
12. Hu Y, Turner MJ, Shields J et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009; 128: 260-70.
13. Gallo P, Centonze D, Marrosu MG. Alemtuzumab for multiple sclerosis: the new concept of immunomodulation. *Multiple sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2017; 2: 7.
14. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017; 89: 1117-26.
15. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017; 89: 1107-16.
16. Sigal DS, Miller HJ, Schram ED et al. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies. *Blood*. 2010; 116: 2884-96.
17. Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 416-26.
18. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018; 24: 1594-604.
19. He A, Merkel B, Brown JW et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 307-16. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
20. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24(12): 1617-26. <https://doi.org/10.1177/1352458517728812>.

M-PL-00001254

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.
Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.
Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.