

Wioletta Katarzyna Żukowicz-Wyrwa

Otrzymano: 06.12.2024
Zaakceptowano: 29.01.2025
Opublikowano: 16.12.2025

Terapia sekwencyjna w stwardnieniu rozsianym i nowe możliwości – opis przypadków

Sequential therapy in multiple sclerosis and new opportunities – case reports

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdańsk, Polska

Adres do korespondencji: Wioletta Katarzyna Żukowicz-Wyrwa, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, e-mail: w.zukowicz@gumed.edu.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0023>

ORCID iD

Wioletta Katarzyna Żukowicz-Wyrwa  <https://orcid.org/0000-0003-0261-9723>

Streszczenie

W niniejszej pracy na przykładzie dwóch przypadków klinicznych podjęto próbę podkreślenia preferencji pacjenta w wyborze terapii sekwencyjnej w leczeniu stwardnienia rozsianego. W pierwszym przypadku przedstawiono chorą z zaostrzeniem postaci rzutowo-remisyjnej, która nieregularnie przyjmowała lek doustny stosowany dwa razy dziennie. W drugim zaś opisano przypadek chorego narażonego na liczne działania niepożądane leku przyjmowanego w postaci iniekcji domięśniowych. U obu chorych z uwagi na wskazania kliniczne zdecydowano o zmianie terapii. Istotne znaczenie dla wyboru leku u przedstawionych pacjentów miały sprecyzowanie problemów i dolegliwości związanych z dotychczasową terapią, ustalenie priorytetów leczenia dla chorych, a następnie zindywidualizowana modyfikacja leczenia. Po zmianie obserwowano poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń (*compliance*) z bardzo dobrą kontrolą kliniczną i radiologiczną dalszego przebiegu choroby oraz satysfakcją pacjentów.

Słowa kluczowe: leki modyfikujące przebieg choroby, stwardnienie rozsiane, adherencja, zindywidualizowane strategie terapeutyczne, leki w iniekcji

Abstract

This article highlights the role of the patient in the selection of sequential therapy for multiple sclerosis through the examination of two clinical case examples. The first case presents a patient with an exacerbation of relapsing-remitting multiple sclerosis, who was irregularly taking an oral medication administered twice a day. The second case describes a patient who experienced numerous side effects of the drug, which was administered via intramuscular injections. In both patients, due to clinical indications, a change of therapy was implemented. The key factor in selecting the medication was identifying the problems and complaints related to the current therapy, determining treatment priorities for the patients, and then individually modifying the treatment. Following the change, an improvement was observed in terms of compliance, with very good clinical and radiological control of disease progression and increased patient satisfaction.

Keywords: disease modifying therapies, multiple sclerosis, adherence, highly individualised therapeutic strategies, injectable therapies

WSTĘP

W leczeniu stwardnienia rozсіяnego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) w ostatnich latach dokonuje się ogromny postęp. Z roku na rok dostępnych jest coraz więcej leków modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying drugs*, DMDs). Otwierają się nowe możliwości wyboru jak najbardziej zindywidualizowanej strategii terapeutycznej dla pacjenta. Każdy z leków charakteryzuje się unikalnym profilem korzyści i działań niepożądanych, tym samym proces planowania terapii staje się coraz bardziej złożony. W wyborze odpowiedniego DMD pod uwagę są brane nie tylko takie czynniki, jak skuteczność leku, spektrum możliwych skutków ubocznych czy też wpływ na redukcję częstości rzutów i hamowanie postępu choroby, ale także postać leku i częstość jego przyjmowania (cechy niezwykle istotne dla pacjenta, co podkreślono w dalszej części pracy) oraz wiele innych zmiennych. Preferencje pacjenta mają istotne znaczenie dla wyboru odpowiedniej terapii. Z tego powodu coraz więcej badań poświęconych jest wskazaniu czynników mających decydujące znaczenie dla chorych przy wyborze DMDs (Kołtuniuk i Chojdak-Łukasiewicz, 2022).

PRZYPADEK 1.

Pacjentka lat 35, z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci SM (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) od 30. roku życia, została przyjęta do szpitala z powodu rzutu choroby pod postacią zaburzeń chodu i równowagi. Pacjentka od początku była leczona fumaranem dimetylu w dawce 240 mg doustnie dwa razy dziennie. Przedostatni rzut choroby miał miejsce przy rozpoznaniu SM. W badaniu neurologicznym w tym czasie stwierdzano wygórowane odruchy głębokie czterokończynowo oraz łagodne osłabienie czucia w obrębie kończyn lewych z oceną w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) wynoszącą 2,0 pkt (Barreiro-González *et al.*, 2022). Pacjentka poza chorobą Hashimoto nie miała w wywiadzie innych dodatkowych obciążeń, a na stałe przyjmowała jedynie lewotyrosynę w dawce 75 µg raz dziennie. Chora miała troje dzieci i nie planowała więcej ciąży. Pracowała jako adwokat. Potwierdzała, że konieczność codziennego przyjmowania leku była uciążliwa, a obowiązki związane z życiem rodzinnym i zawodowym powodowały nieregularne przyjmowanie leków. Ponadto zauważała wzrost częstości występowania objawów zaczerwienienia skóry (*flushing*), co wiązała ze spożywaniem posiłków oraz przyjmowaniem tabletek o niestałych porach. Objawy niepożądane utrudniały jej pracę zawodową (zaczerwienienia skóry krępowały ją w czasie kontaktu z innymi ludźmi), co dodatkowo powodowało, że pacjentka czasem świadomie pomijała poranne dawki leków.

W badaniu neurologicznym przy przyjęciu do szpitala stwierdzono cechy zespołu mózdkowego oraz dyskretne, utrwalone objawy zespołu piramidowego, a ocena w EDSS wyniosła 3,0 pkt. W ostatnim kontrolnym badaniu

rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) głowy (również z kontrastem) liczba i wielkość zmian demielinizacyjnych były porównywalne z badaniem poprzednim. W czasie hospitalizacji włączono metyloprednizolon w dawce 1 g *i.v.* przez 5 dni, uzyskując poprawę stanu klinicznego i prawie całkowite wycofanie objawów.

Z uwagi na ujawnienie przyczyn nieprzebrzegania zaleceń, wystąpienie rzutu oraz oczekiwaną korzyść terapeutyczną dla pacjentki zaproponowano zmianę leczenia uwzględniającą tryb życia i pracy chorej przy jednoczesnym spełnieniu celów medycznych i realiów programu B.29. Pacjentka aktywnie zaangażowała się w wybór terapii. Z powodu trudności związanych z codziennym, regularnym przyjmowaniem leku dwa razy dziennie spośród leków dostępnych w I linii leczenia (zgodnie z programem B.29) pacjentka zdecydowała się na ofatumumab podawany w dawce 20 mg w iniekcjach podskórnych co miesiąc. Po roku leczenia nie odnotowano radiologicznych i klinicznych cech progresji choroby, a EDSS wynosił 1,5 pkt. Tym samym pacjentka spełniła kryteria braku aktywności choroby (*no evidence of disease activity*, NEDA-3).

PRZYPADEK 2.

Pacjent lat 43, z rozpoznaniem RRMS od 10 lat, leczony postacią domięśniową interferonu β-1a (w dawce 30 mg podawanej raz na tydzień) od początku zachorowania, z dobrą kontrolą kliniczną i radiologiczną w ostatnich latach, zgłosił się na planową wizytę kontrolną. W czasie leczenia bez rzutów, jednak pacjent informował o wzroście częstości i nasilenia występowania objawów grypopodobnych po przyjęciu leku. Od kilku miesięcy dodatkowo zauważał zmiany skórne w miejscach iniekcji, które charakteryzował jako stwardnienie i pogrubienie z towarzyszącym wrażeniem ciągnięcia skóry. Ponadto w ostatnim czasie pojawiły się obniżenie nastroju, apatia i wycofanie z pewnych codziennych aktywności. Z tego powodu chory pozostawał pod opieką poradni psychologicznej. W przesiewowej ocenie nie opisano zaburzeń funkcji poznawczych. W badaniu neurologicznym stwierdzono utrwalone zaburzenia widzenia oka prawego po przebytych pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego prawego wiele lat temu, EDSS wyniosło 2,0 pkt. W kontrolnych badaniach MRI głowy bez i z kontrastem nie opisano nowych, powiększających się i wzmacniających się po kontraście zmian. Do tej pory pacjent nie decydował się na zmianę leczenia.

Program B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozсіяne” przewiduje możliwość zmiany leczenia w obrębie I linii nie tylko w przypadku klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby, ale także w sytuacji „wystąpienia objawów niepożądanych” i „jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta”. Z uwagi na występowanie działań niepożądanych pod postacią objawów grypopodobnych, nasilające się zmiany skórne w miejscach iniekcji oraz możliwy negatywny wpływ interferonu na nastrój przedyskutowano

z chorym nowe możliwości leczenia. Pacjent konsekwentnie chciał pozostać przy lekach iniekcyjnych, które uważał za bardziej skuteczne niż preparaty doustne. W porozumieniu z chorym zdecydowano o wyborze ofatumumabu, leku o niskim ryzyku powstawania zmian skórnych i występowania objawów grypopodobnych przy kolejnych iniekcjach, podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz w miesiącu. W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych chory potwierdził wystąpienie objawów grypopodobnych jedynie po pierwszym podaniu leku. Nie obserwował żadnych działań niepożądanych przy kolejnych iniekcjach. Odnotowano także poprawę nastroju i zaangażowania w codzienne aktywności. Po roku obserwacji nie stwierdzono klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby.

ROLA PACJENTÓW W WYBORZE TERAPII

SM jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, w znakomitej większości przypadków rozpoznawaną między 20. a 40. rokiem życia, częściej u kobiet (3:1) (Finkelsztein, 2014). Uważa się, że jest jedną z wiodących przyczyn niepełnosprawności wśród młodych dorosłych (Finkelsztein, 2014; Higuera *et al.*, 2016). Na przestrzeni ostatnich kilku lat dokonuje się niezwykle dynamiczny postęp w zakresie możliwości leczenia SM. Z roku na rok jest dostępnych coraz więcej leków modyfikujących przebieg choroby, a każdy z nich charakteryzuje indywidualny profil skuteczności i działań niepożądanych. Z drugiej jednak strony mnogość terapii, ich różnorodność (w zakresie drogi podania, częstości, profilu działań niepożądanych i wielu innych cech) oraz korzyści płynące z indywidualnego dostosowania do potrzeb każdego pacjenta stanowią o tym, że w procesie ustalania planu terapeutycznego należy wziąć pod uwagę coraz więcej zmiennych, które łączą cele pacjenta z lekarskimi. Aktywne zaangażowanie chorych staje się nieodzownym elementem tego działania. Oczywiście jest, że wybór odpowiedniej terapii powinien być efektem dobrej współpracy lekarza i pacjenta, bowiem wymaga pełnego zaangażowania i zrozumienia priorytetów obu stron.

Na przestrzeni lat przeprowadzono wiele badań, których celem było określenie czynników mających dla pacjentów największe znaczenie przy wyborze DMDs. Wśród nich najczęściej wymienia się skuteczność leku i opóźnienie postępu niepełnosprawności, profil działań niepożądanych i bezpieczeństwo, drogę podania i częstotliwość stosowania leku, ale też zapobieganie progresji radiologicznej (Garcia-Dominguez *et al.*, 2016; Wilson *et al.*, 2015). Dla wielu pacjentów w wieku rozrodczym ważny jest także wpływ leku na ciążę. Warto podkreślić, że czas trwania choroby i doświadczenie pacjentów z DMDs wpływają na ich preferencje (Garcia-Dominguez *et al.*, 2016). Okazuje się bowiem, że pacjenci, którzy chorują na SM krótko (w porównaniu z chorymi, u których okres ten przekracza 5 lat), mogą być bardziej zaniepokojeni profilem działań niepożądanych stosowanej terapii (Utz *et al.*, 2014). Podkreślenia wymaga fakt, że wpływ leku na zmniejszenie wskaźnika rzutów,

będący tak istotnym wynikiem końcowym wielu badań klinicznych, nie jest najważniejszym czynnikiem determinującym wybór terapii przez pacjentów (Hartung i Aktas, 2011; Wilson *et al.*, 2015). Te i inne rozbieżności dotyczące wagi charakterystycznych cech danej terapii w ocenie lekarza i pacjenta (ale też zmienność tych preferencji, np. wraz z czasem trwania choroby, jak omówiono wyżej) stanowią o konieczności stałej weryfikacji potrzeb pacjenta, jego zrozumienia przebiegu choroby oraz akceptacji przyjętego planu terapeutycznego.

Droga podania leku i częstotliwość jego stosowania w wielu badaniach wymieniane są jako jedne z najistotniejszych cech DMDs mających znaczenie dla pacjentów przy wyborze terapii (Hincapie *et al.*, 2017; Utz *et al.*, 2014). Utz i wsp. (2014) przeprowadzili badanie, w którym pacjenci, wypełniając kwestionariusz oceniający preferencje dotyczące leczenia, musieli zdecydować pomiędzy paroma hipotetycznymi scenariuszami leczenia. Okazało się, że gdy częstotliwość leczenia i występowanie działań niepożądanych były porównywalne, znakomita większość chorych (93%) preferowała leki podawane doustnie zamiast iniekcji (Utz *et al.*, 2014). Jednocześnie większa dzienna częstotliwość przyjmowania tabletek w porównaniu z zastrzykiem podawanym raz w miesiącu lub tygodniu wpływała na preferencje wyboru na korzyść leków parenteralnych (Utz *et al.*, 2014). Analogiczny efekt obserwowano, jeśli podaż leku w iniekcji wiązała się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych (Killestein *et al.*, 2011; Utz *et al.*, 2014). Z drugiej strony chorzy wskazywali też, że są skłonni zaakceptować wyższe ryzyko działań niepożądanych w zamian za wyższą skuteczność leczenia (Johnson *et al.*, 2009).

Jak zaznaczono wcześniej, nie tylko sama postać leku, ale też częstotliwość jego stosowania ma istotne znaczenie dla chorych. Poulos i wsp. (2016) w badaniu dotyczącym leków podawanych jedynie parenteralnie wykazali, że mniejsza częstość iniekcji i opóźniony postęp niepełnosprawności to dwa główne czynniki wpływające na preferencje pacjentów. Jednocześnie, mimo iż wiele badań wyraźnie dowodzi, że pacjenci chętniej wybierają leki podawane doustnie, coraz więcej obserwacji pokazuje, że przestrzeganie zaleceń dotyczących regularności przyjmowania leków jest znacząco gorsze właśnie wśród chorych otrzymujących DMDs w postaci tabletek (Morillo Verdugo *et al.*, 2019). Oznacza to, że mimo iż chorzy uważają leki doustne za łatwiejsze do przyjmowania, poziom stosowania się do zaleceń nie jest zadowalający.

W zakresie oceny skuteczności długotrwałego procesu leczenia coraz częściej podkreśla się także rolę relacji lekarz–pacjent. Przestrzeganie zaleceń lekarskich i rozumienie istoty postępowania według przyjętego planu terapeutycznego pozostaje istotnym elementem efektywności leczenia (Amezcuca *et al.*, 2023). Jak pokazują badania długoterminowe, niestosowanie się do zaleceń wiąże się z gorszymi wynikami leczenia, większym obciążeniem ekonomicznym i utratą wydajności w pracy (Amezcuca *et al.*, 2023; Kołtuniuk i Chojdak-Łukasiewicz, 2022). Dla stopnia

adherencji znaczenie ma nie tylko sam wybór DMD wraz z jego profilem cech charakterystycznych (takich jak profil działań niepożądanych, droga i częstość podania), ale także wiek chorego czy też występowanie depresji i zaburzeń funkcji poznawczych, a więc cech dynamicznych ulegających zmianie wraz z czasem trwania choroby (Higuera *et al.*, 2016). Właściwa relacja lekarza i pacjenta oraz aktywne monitorowanie nie tylko przebiegu choroby, ale też zmieniających się potrzeb i problemów chorego będą zatem stanowić podstawę uzyskania zadowalających efektów terapii. W niniejszym artykule przedstawiono dwa przypadki kliniczne pacjentów aktywnie uczestniczących w procesie modyfikowania planu leczniczego. W obu z nich postać i częstość przyjmowania leków, a także spektrum działań niepożądanych miały istotne znaczenie dla chorych. Rzetelny wywiad pozwolił na sprecyzowanie problemów i potrzeb obojga chorych oraz ocenę przestrzegania zaleceń. Pacjenci aktywnie zaangażowali się w opracowanie planu terapeutycznego, co pozwoliło na optymalizację przestrzegania zaleceń, a tym samym efektów leczenia. Zredukowano także ryzyko potencjalnych objawów ubocznych. Aktywne zaangażowanie chorych oraz dobra relacja lekarza i pacjenta pozostają nieodzownymi elementami sukcesu terapeutycznego w długotrwałym procesie leczenia SM.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Napisanie artykułu: WKŻW.

Piśmiennictwo

- Amezcuca L, Livingston T, Hayward B et al.: Impact of adherence to disease modifying therapies on long-term clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: a claims analysis of real-world data. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 77: 104866.
- Barreiro-González A, Sanz MT, Carratalà-Boscà S et al.: Design and validation of an Expanded Disability Status Scale model in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2022; 85: 112–121.
- Finkelsztejn A: Multiple sclerosis: overview of disease-modifying agents. *Perspect Medicin Chem* 2014; 6: 65–72.
- García-Domínguez JM, Muñoz D, Comellas M et al.: Patient preferences for treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1945–1956.
- Hartung HP, Aktas O: Evolution of multiple sclerosis treatment: next generation therapies meet next generation efficacy criteria. *Lancet Neurol* 2011; 10: 293–295.
- Higuera L, Carlin CS, Anderson S: Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22: 1394–1401.
- Hincapie AL, Penn J, Burns CF: Factors associated with patient preferences for disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23: 822–830.
- Johnson FR, Van Houtven G, Özdemir S et al.: Multiple sclerosis patients' benefit-risk preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *J Neurol* 2009; 256: 554–562.
- Killestein J, Rudick RA, Polman CH: Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1026–1034.
- Kołtuniuk A, Chojdak-Lukasiewicz J: Adherence to therapy in patients with multiple sclerosis – review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 2203.
- Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz ER, Fernández-Del Olmo R et al.: Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 261–272.
- Poulos C, Kinter E, Yang JC et al.: A discrete-choice experiment to determine patient preferences for injectable multiple sclerosis treatments in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 95–104.
- Utz KS, Hoog J, Wentrup A et al.: Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 263–275.
- Wilson LS, Loucks A, Gipson G et al.: Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. *Int J MS Care* 2015; 17: 74–82.