© Aktualn Neurol 2021, 21 (1), p. 3–8
DOI: 10.15557/AN.2021.0001

Received: 22.06.2021
Accepted: 06.10.2021
Published: 27.10.2021

Małgorzata Popiel[1], Halina Bartosik-Psujek[2]

Przyczyny zmiany leczenia immunomodulującego u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego

Reasons for switching immunomodulatory therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

[1] Poradnia Neurologiczna, Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej, Rzeszów, Polska; Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska
[2] Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej, Rzeszów, Polska; Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska
Adres do korespondencji: Małgorzata Popiel, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej, ul. Lwowska 60, 35-322 Rzeszów, e-mail: mpopiel1@interia.pl

Streszczenie

Cel: Celem badania była analiza zmiany terapii lekami wpływającymi na naturalny przebieg choroby u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. **Materiał i metody:** Badanie jednoośrodkowe o charakterze obserwacyjnym obejmowało retrospektywną ocenę danych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, otrzymujących leczenie wpływające na naturalny przebieg choroby w ramach programów lekowych refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Analiza obejmowała dane demograficzne, stopień niesprawności, aktywność choroby oraz sposób leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn zmiany terapii. **Wyniki:** Zebrano dane od 371 pacjentów w wieku średnio 39,6 roku, spośród których 68% stanowiły kobiety. Zmiany terapii dokonano u 32% (n = 118) chorych. W tej grupie u 72% (n = 85) osób dokonano modyfikacji w obrębie I linii leczenia, a 28% (n = 33) wymagało zmiany terapii na lek II linii. Główną przyczyną zmiany leczenia okazała się nieskuteczność terapii (52,5%, n = 62), kolejną zaś – nietolerancja leczenia (47,5%, n = 56). W obrębie I linii leczenia zmiana była wymagana najczęściej w przypadku interferonu beta-1a, który zastępowano przede wszystkim fumaranem dimetylu i octanem glatirameru. Wśród objawów niepożądanych dominowały objawy skórne i zmęczenie iniekcjami, które stanowiły łącznie najczęstszą przyczynę zmiany leczenia z powodu jego nietolerancji. **Wnioski:** Obecnie stosowane leczenie immunomodulujące jest dość dobrze tolerowane, a częstszą przyczynę zmiany terapii stanowi jej nieskuteczność. Wskazuje to na zapotrzebowanie na leki modyfikujące przebieg choroby cechujące się wysoką skutecznością, bezpieczeństwem i dobrą tolerancją.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie immunomodulujące, zmiana terapii, nieskuteczność leczenia, nietolerancja leczenia

Abstract

Aim: The aim of the study was to assess switching disease-modifying therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Materials and methods:** This observational single-centre study involved a retrospective evaluation of data of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving disease-modifying therapy under drug programmes reimbursed by the National Health Fund. Demographic data, the level of disability, disease activity and treatment methods were analysed with a particular emphasis on the reasons for switching the therapy. **Results:** Data were collected from patients with a mean age of 39.6 years, with women accounting for 68%. Therapy was switched in 32% (n = 118) of patients. In this group, 72% (n = 85) of patients modified their first-line treatment, and 28% (n = 33) required switching to a second-line drug. Treatment failure (52.5%, n = 62), followed by treatment intolerance (47.5%, n = 56) were the main reasons for switching. Patients on first line-treatment mostly required switching from interferon beta-1a, which was usually replaced with dimethyl fumarate and glatiramer acetate. The most common adverse events included skin reactions and needle fatigue, which were the most common reasons for switching treatment due to intolerance. **Conclusions:** The currently used immunomodulatory treatment is relatively well tolerated, and its failure is a more frequent reason for therapy switching. This indicates the need for disease-modifying treatments that are highly effective, safe and well tolerated.

Keywords: multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, therapy switching, treatment failure, treatment intolerance

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą zapalno-zwyrodnieniową chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, która dotyczy około 2,3 miliona osób na świecie i stanowi częstą przyczynę inwalidztwa u młodych dorosłych (Browne *et al.*, 2014). W początkowym okresie choroba przebiega zazwyczaj z rzutami i remisjami (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS). W ciągu ostatnich lat możliwości leczenia tej postaci znacząco wzrosły w związku z rejestracją wielu nowych terapii modyfikujących przebieg choroby (*disease-modifying therapy*, DMT) (Browne *et al.*, 2014). Wybór leczenia jest zindywidualizowany i uwzględnia wiele czynników, takich jak: skuteczność DMT pozwalająca zmniejszyć aktywność choroby, bezpieczeństwo krótko- i długoterminowe, profil immunologiczny leku, kryteria zmiany terapii oraz tolerancja leczenia przez chorego (Laroni *et al.*, 2017; Pardo i Jones, 2017). Leczenie pacjentów z RRMS wymaga często modyfikacji w związku z nieprzewidywalną aktywnością choroby i jednocześnie wysokimi oczekiwaniami ze strony zarówno neurologów, jak i chorych, dotyczącymi skuteczności terapii oraz braku działań niepożądanych, które istotnie wpływają na poziom adherencji pacjenta (Giovannoni *et al.*, 2017; Pardo i Jones, 2017). Dlatego zmiana terapii stanowi typowe i częste postępowanie w czasie wieloletniego leczenia chorego z RRMS. Mimo to istnieje niewiele badań analizujących zmiany terapii, opartych na danych z codziennej praktyki. Brak jest również ustalonych czynników prognostycznych dotyczących możliwości kontynuowania danej terapii, a dane z obserwacji *real-life* mogą być pomocne w identyfikacji cech demograficznych i klinicznych mających wpływ na ryzyko ewentualnej zmiany leczenia (Meyniel *et al.*, 2012; Moccia *et al.*, 2016). Warto zauważyć, że wyniki obserwacji bazujących na doświadczeniach poszczególnych polskich ośrodków cechują się dużą przydatnością kliniczną. Przyczyniają się do lepszego wglądu w możliwości i przebieg leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w warunkach polskich. Ponadto pozwalają na identyfikację zarówno osiągnięć, jak i trudności w tej dziedzinie.

W celu oceny problemu zmiany leczenia u chorych z RRMS autorki przeprowadziły nieinterwencyjne, jednoośrodkowe badanie analizujące zmiany terapii lekami DMT u pacjentów leczonych w ramach programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

MATERIAŁ I METODY

Badanie objęło wszystkich pacjentów z RRMS (zdiagnozowanych zgodnie z obowiązującymi kryteriami McDonalda z 2005 lub 2010 roku) leczonych w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim nr 2 w Rzeszowie w ramach programów lekowych NFZ w okresie od stycznia 2005 do marca 2020 roku.

Dane pacjentów oceniono retrospektywnie na podstawie analizy dokumentacji medycznej.

W badaniu zebrano dane demograficzne (wiek, płeć) i dane kliniczne w momencie rozpoznania: data wystąpienia pierwszych objawów i diagnozy, liczba rzutów choroby w poprzednim roku (12 miesięcy), data rozpoczęcia leczenia oraz stan neurologiczny w chwili rozpoczęcia leczenia, oceniany według Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Analizowano wybór pierwszego DMT, datę rozpoczęcia leczenia, datę zmiany terapii oraz przyczyny tej zmiany.

Wyodrębniono dwie główne przyczyny zmiany leku: nieskuteczność leczenia oraz nietolerancję leczenia. Zgodnie z kryteriami obowiązującymi w programie NFZ dla oceny nieskuteczności terapii wydzielono grupy z całkowitą i częściową nieskutecznością.

Całkowitą nieskuteczność definiowano jako brak odpowiedzi na pełny 12-miesięczny cykl leczenia lekiem I linii, czyli spełnienie jednocześnie dwóch warunków: 1) co najmniej dwa umiarkowane rzuty choroby (wzrost o 1–2 pkt w skali EDSS) lub jeden ciężki rzut po 6 miesiącach terapii (wzrost >2 pkt w skali EDSS) i 2) nowe zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonywanym po 12. miesiącu (>1 zmiana Gd+ lub >2 zmiany w T2). Częściową nieskuteczność definiowano jako wystąpienie tylko jednego spośród powyższych kryteriów. Nietolerancję leczenia definiowano jako brak możliwości dalszej terapii ze względu na skargi pacjenta na objawy niepożądane lub uciążliwość leczenia albo ze względu na nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych.

Z uwagi na różny dostęp do leczenia i obowiązujące zasady zmiany terapii w programach lekowych pacjentów podzielono wstępnie na wymagających zmiany leczenia w latach 2005–2012 i 2013–2021. Podział ten był związany z wprowadzeniem leczenia II linii. Jednak w pierwszej grupie zidentyfikowano jedynie trzy osoby wymagające zmiany ze względu na objawy niepożądane, bez nieskuteczności leczenia, w związku z czym zdecydowano o połączeniu obu grup.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim (uchwała nr 3/01/2020).

Statystyka

Analiza obejmuje zestawienie liczbowe i procentowe oraz wyniki testu *U* Manna–Whitneya, pozwalające ocenić, czy różnice pomiędzy wybranymi cechami są istotne statystycznie.

Do badań przyjęto poziom istotności $p = 0{,}05$. Przyjmuje się, że gdy $p < 0{,}05$, to występuje statystycznie istotna zależność (oznaczona jako *), jeśli $p < 0{,}01$, to występuje wysoce istotna zależność (**), a kiedy $p < 0{,}001$, to występuje bardzo wysoka istotna statystycznie zależność (***).

WYNIKI

Dane demograficzne

Zebrano dane od 371 pacjentów z RRMS leczonych DMT w ramach programów lekowych I i II linii. Dane demograficzne i wyjściowe dane kliniczne badanej grupy przedstawiono w tab. 1.

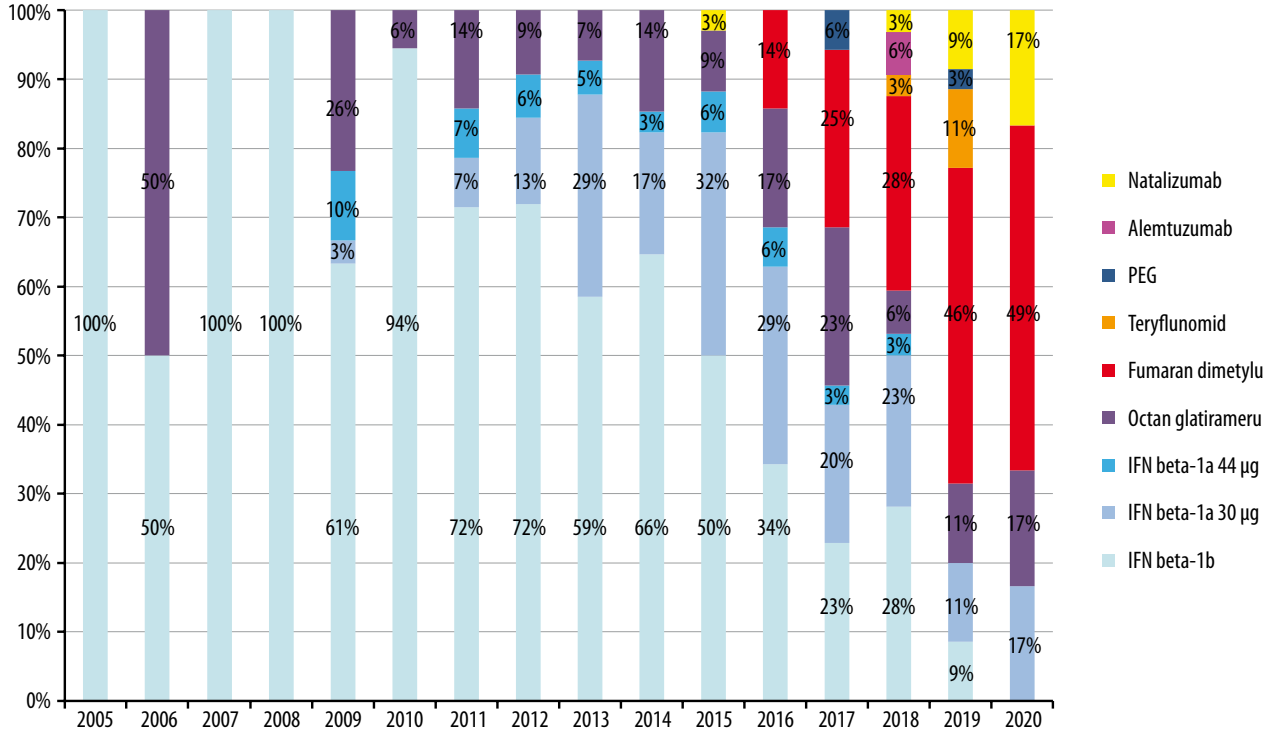
DOI: 10.15557/AN.2021.0001 AKTUALN NEUROL 2021, 21 (1), p. 3–8

Parametr	Dane całej grupy ($N = 371$)	Dane grupy wymagającej zmiany terapii ($n = 118$)	Dane grupy niewymagającej zmiany terapii ($n = 253$)	*p*
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia (lata), mediana (zakres)	33 (14–64)	31 (14–53)	34 (14–64)	0,0063** [1]
Płeć, *n* (%): • kobiety • mężczyźni	 253 (68%) 118 (32%)	 74 (63%) 44 (37%)	 179 (71%) 74 (29%)	0,1215 [2]
Stosunek K/M	2,15/1	1,68/1	2,41/1	0,3151 [3]
EDSS przy rozpoczynaniu leczenia, mediana (zakres)	1 (0–6×)	1 (0–4)	1 (0–6×)	0,1688 [2]
Czas od pierwszych objawów do leczenia (miesiące) [$\bar{x} \pm \sigma$]	51,4 ± 60,1	46,6 ± 59,3	53,6 ± 60,5	0,0492* [1]
Czas od diagnozy do leczenia (miesiące) [$\bar{x} \pm \sigma$]	31,1 ± 52,6	29,6 ± 171,7	31,8 ± 53,5	0,5851 [1]
Liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy przed leczeniem: • 0 • 1 • 2 • 3	 39 (10%) 189 (51%) 129 (35%) 14 (4%)	 10 (9%) 57 (48%) 47 (40%) 4 (3%)	 29 (11%) 132 (52%) 82 (33%) 10 (4%)	0,5199 [2]

EDSS – Expanded Disability Status Scale, Rozszerzona Skala Niepełnosprawności.
× Pacjenci włączeni po programu jako RES (*rapidly evolving severe multiple sclerosis* – szybko rozwijająca się ciężka postać stwardnienia rozsianego) po rzucie choroby.
[rodzaj testu]: [1] – test *U* Manna–Whitneya, [2] – test niezależności chi-kwadrat Pearsona, [3] – test *t*-Studenta.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

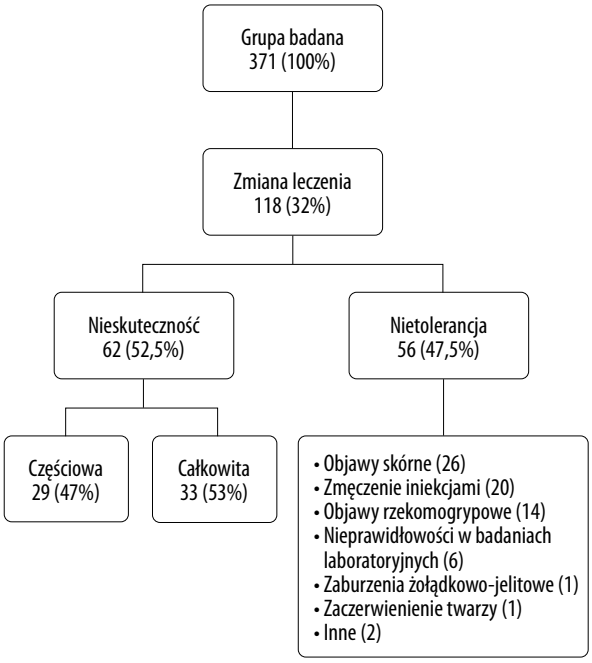
Tab. 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej. Porównanie grupy wymagającej i niewymagającej zmiany leczenia

W grupie badanej ($N = 371$) lekiem pierwszego wyboru były: interferon (IFN) beta-1b (49%), IFN beta-1a 30 µg (18%), octan glatirameru – GA (13%), fumaran dimetylu – DMF (11%), IFN beta-1a 44 µg (4%), natalizumab (2%) teryflunomid (1%), peginterferon (PEG) beta-1a – (1%), alemtuzumab (1%). Wybór pierwszego leku był zależny zarówno od obrazu klinicznego choroby u pacjenta, jak i od aktualnych możliwości refundacji w programach NFZ (ryc. 1).



Ryc. 1. Wybór pierwszego DMT w zależności od roku rozpoczęcia terapii

 DOI: 10.15557/AN.2021.0001



Ryc. 2. Schemat zmiany leczenia

Analiza grupy wymagającej zmiany terapii

Dane demograficzne i wyjściowe dane kliniczne grupy wymagającej zmiany leczenia przedstawiono w tab. 1. W zakresie ocenianych parametrów demograficznych i klinicznych między grupą pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia, a wszystkimi chorymi stwierdzono wysoce istotną statystycznie zależność dotyczącą wieku w chwili rozpoczęcia leczenia oraz istotną statystycznie zależność dotyczącą czasu od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia. Zmiana leku wiązała się z młodszym wiekiem i krótszym czasem od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia (tab. 1).

W badanej grupie zmiany leczenia wymagało 118 (32%) pacjentów. U 62 (17%) chorych zmiany dokonano z powodu nieskuteczności, a u 56 (15%) pacjentów z powodu nietolerancji leczenia.

W grupie pacjentów z nieskutecznością leczenia (n = 62) u 33 (53%) osób stwierdzono nieskuteczność całkowitą według kryteriów programu lekowego i w tej grupy chorych włączono leki II linii. U 13 pacjentów włączono natalizumab, a u 20 rozpoczęto leczenie fingolimodem. Po wdrożeniu leczenia lekami II linii żaden z pacjentów w grupie badanej nie wymagał zmiany terapii. Leczenie zakończono u 3 pacjentów – w 2 przypadkach z powodu rezygnacji chorego, a w 1 z powodu przejścia choroby w fazę postępującą. U 29 (47%) pacjentów stwierdzono nieskuteczność częściową, co skutkowało zmianą leczenia w obrębie I linii (ryc. 2). W grupie z częściową nieskutecznością leczenia u 11 pacjentów wystąpiły nowe zmiany w rezonansie magnetycznym (38%), u 10 (34%) pacjentów – nowe zmiany w T2 i zmiany Gd+ w rezonansie oraz nowe rzuty, a 8 (28%) pacjentów – tylko nowe rzuty, jednak chorzy ci nie spełniali kryteriów NFZ zmiany leczenia na lek II linii.

Chorzy z nietolerancją leczenia stanowili 15% wszystkich badanych. Wśród objawów niepożądanych dominowały objawy skórne (26 pacjentów – 46% wszystkich zgłaszanych objawów niepożądanych) i zmęczenie iniekcjami (20 pacjentów – 36%), które w części przypadków były zgłaszane łącznie i wspólnie stanowiły najczęstszą przyczynę zmiany terapii z powodu nietolerancji leczenia. Pozostałe objawy niepożądane wymagające modyfikacji leczenia obejmowały: objawy rzekomogrypowe (14 pacjentów – 25%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takie jak leukopenia, podwyższone stężenia transaminaz (6 pacjentów – 11%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1 pacjent – 2%), zaczerwienienie twarzy – *flushing* (1 pacjent – 2%) i inne – depresja, zaburzenia kardiologiczne (2 pacjentów – 4%) (ryc. 2).

Wśród leków, na które dokonywano zmiany, dominowały DMF i GA. IFN beta-1b, IFN beta-1a 30 μg oraz GA zmieniano najczęściej na DMF, IFN beta-1a 44 μg z równą częstością na DMF co fingolimod, natomiast DMF na IFN beta-1a 30 μg i IFN beta-1b oraz teryflunomid, natalizumab i fingolimod (tab. 2).

W badanej grupie 118 pacjentów wymagających zmiany leczenia ponownej modyfikacji terapii (zmiana na lek III) wymagało 21% pacjentów (25 osób), przyczyną zmiany była zaś w 76% przypadków (19 osób) nieskuteczność terapii (58% – całkowita, 42% – częściowa), a w 24% przypadków (6 osób) nietolerancja leczenia. W grupie wymagającej zmiany na lek III 60% pacjentów było dotychczas leczonych GA, 28% DMF, 4% IFN beta-1b, 4% IFN beta-1a 30 μg i 4% PEG. Zmiany dokonano na DMF (28%), fingolimod (28%), teryflunomid (24%), natalizumab (16%) i GA (4%). W dalszej obserwacji jeszcze 3 pacjentów (<1% wszystkich rozpoczynających leczenie) wymagało kolejnej zmiany (na lek IV) i zastosowano u nich fingolimod, teryflunomid i IFN beta-1a 30 μg, których stosowanie jest obecnie kontynuowane.

Zbadano przyczyny zmiany leczenia w zależności od rodzaju leku pierwszego wyboru. Stwierdzono, że najczęstszą przyczyną zmiany terapii w przypadku IFN beta-1b były objawy niepożądane (54%), a w przypadku IFN beta-1a 30 μg i IFN beta-1a 44 μg – nieskuteczność terapii (odpowiednio 62% i 80%), podobnie jak w przypadku GA (60%). Przyczyną zmiany leczenia DMF były w 60% objawy niepożądane (tab. 2).

Ponadto wykazano, że zmiany terapii wymagali najczęściej chorzy leczeni IFN beta-1a 30 μg (40% wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie tym lekiem), a w dalszej kolejności IFN beta-1b (36,6% początkowej grupy pacjentów). Najmniejszy odsetek chorych wymagających zmiany terapii zaobserwowano w grupie leczonych DMF (11,9% rozpoczynających leczenie). W badanej grupie nie odnotowano konieczności zmiany terapii u chorych leczonych natalizumabem, alemtuzumabem, teryflunomidem i PEG (tab. 2).

DOI: 10.15557/AN.2021.0001 AKTUALN NEUROL 2021, 21 (1), p. 3–8

Lek początkowy	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie, *N* = 371	Liczba pacjentów wymagających zmiany terapii (%), *n* = 118	Czas do zmiany terapii, mediana (miesiące)	Przyczyna zmiany terapii – nieskuteczność	Przyczyna zmiany terapii – objawy niepożądane
IFN beta-1b	183	67 (36,6%)	48	31 (46%)	36 (54%)
IFN beta-1a 30 µg	65	26 (40%)	24	16 (62%)	10 (38%)
IFN beta-1a 44 µg	16	5 (31%)	37	4 (80%)	1 (20%)
PEG	3	0	0	0	0
Octan glatirameru	49	15 (31%)	49	9 (60%)	6 (40%)
Fumaran dimetylu	42	5 (12%)	12	2 (40%)	3 (60%)
Teryflunomid	5	0	0	0	0
Alemtuzumab	2	0	0	0	0
Natalizumab	6	0	0	0	0
Fingolimod	0	0	0	0	0

Tab. 2. Przyczyny zmiany leczenia w zależności od leku pierwszego wyboru

OMÓWIENIE

W Klinice Neurologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie w latach 2005–2020 było leczonych 371 pacjentów z RRMS. Chorzy otrzymywali leki immunomodulujące w ramach programów lekowych I i II linii refundowanych przez NFZ. Ponadto u części chorych zastosowano natalizumab i alemtuzumab jako lek pierwszego wyboru w przypadku szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby, co było zgodne z zasadami programu lekowego obowiązującego w trakcie przeprowadzania badania.

W związku z pojawianiem się nowych DMT wybór terapii I linii podlegał zmianom w czasie.

Wyraźnie malała liczba pacjentów, u których jako leki pierwszego wyboru stosowano leki iniekcyjne, głównie IFN beta-1b. Spadek ten w mniejszym stopniu dotyczył IFN beta-1a 30 µg, co można częściowo tłumaczyć zamianą na PEG, który jest podawany znacznie rzadziej. Wzrastała natomiast liczba pacjentów, u których jako terapię pierwszego wyboru zastosowano leczenie doustne, i nowo zatwierdzony DMF szybko wyprzedził inne metody leczenia (do 50% chorych w latach 2019–2020). Zastosowanie GA po początkowym wzroście w 2006 roku (u 50% pacjentów) utrzymywało się na podobnym poziomie od 2011 roku. Od 2018 roku zaobserwowano również rosnący udział teryflunomidu w wyborze leku I linii.

Jest to powszechnie opisywany trend. Prace przedstawiające pacjentów polskich (Kapica-Topczewska *et al.*, 2020), włoskich (Saccà *et al.*, 2019; Prosperini *et al.*, 2020) czy niemieckich (Mäurer *et al.*, 2019) również wykazują zastępowanie leków iniekcyjnych preparatami doustnymi.

W badanej grupie 32% pacjentów wymagało zmiany terapii. Chorzy, u których dokonywano zmiany, rozpoczynali leczenie DMT statystycznie w młodszym wieku oraz wcześniej po wystąpieniu pierwszych objawów choroby w porównaniu z całą grupą badaną. Obserwacje te mogą wynikać z dłuższego czasu trwania leczenia, który zwiększa prawdopodobieństwo wskazań do zmiany terapii u tych pacjentów, ale mogą się też przyczynić do identyfikacji wczesnych czynników prognostycznych zmiany terapii.

Zmiana leczenia wynikała zarówno z jego nieskuteczności (częściowej i całkowitej), jak i nietolerancji (pojęcia te wprowadzono w Polsce i zaczęto szerzej stosować dopiero w momencie pojawienia się programu II linii). Badanie autorek niniejszej pracy wykazało, że częstszą przyczyną zmiany terapii była nieskuteczność dotychczasowego leczenia (52,5%) i jest to zgodne z obserwacjami innych autorów. W badaniu obejmującym 24 włoskie ośrodki zajmujące się leczeniem stwardnienia rozsianego również wskazano nieskuteczność leczenia jako główną przyczynę zmiany terapii w ciągu 3 lat od jej rozpoczęcia (u 48% pacjentów) (Saccà *et al.*, 2019). Należy tu jednak podkreślić odmienność kryteriów nieskuteczności terapii obowiązujących w wymienionym badaniu. Brak skuteczności umożliwiający zmianę leczenia był stwierdzany w przypadku wystąpienia co najmniej jednego spośród następujących czynników: 3-miesięczny postęp niesprawności, wystąpienie rzutu choroby lub radiologiczne cechy nieskuteczności (więcej zmian w T2, obecność nowych zmian Gd+) i wyodrębniono w nim przyczyny kliniczne i radiologiczne (Saccà *et al.*, 2019).

Kolejne badanie populacji włoskiej przeprowadzone przez Pattiego i wsp. (2020) potwierdziło wcześniejsze obserwacje, wskazując na brak skuteczności jako najczęstszą przyczynę zmiany leczenia (obserwowaną u 58,4% pacjentów). Podobne wyniki uzyskali również Mäurer i wsp. (2019) w badaniu przeprowadzonym w 50 ośrodkach leczenia stwardnienia rozsianego w Niemczech (zmiana leczenia z powodu nieskuteczności u 53,9% pacjentów).

Na nieskuteczność terapii według obecnie obowiązujących kryteriów Europejskiej Akademii Neurologii (European Academy of Neurology, EAN) oraz Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badań Stwardnienia Rozsianego (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS), Amerykańskiej Akademii Neurologii (American Academy of Neurology, AAN) i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego wskazuje wystąpienie w trakcie leczenia jednego rzutu i/lub jednej aktywnej zmiany Gd+ lub co najmniej 2 nowych zmian w sekwencji T2. Zalecana jest wówczas zmiana leku na bardziej skuteczny (Losy *et al.*, 2016; Montalban *et al.*, 2018; Rae-Grant *et al.*, 2018).

W Polsce kryteria te są bardziej rygorystyczne i z grupy 62 chorych spełniających kryteria EAN bardziej aktywnemu leczeniu można było poddać jedynie 33 pacjentów. W odniesieniu do całej grupy leczonych stanowi to 9% chorych. Dane autorek są zgodne z analizami NFZ. Od kilku lat (2016–2019) odsetek chorych leczonych lekami II linii oscyluje w granicach 8–9,5% (NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. ezdrowie.gov.pl, 2021) w porównaniu z 20–39% w innych krajach europejskich (Wilsdon *et al.*, 2014).

Jednak brak optymalnych decyzji dotyczących eskalacji terapii nie zależy jedynie od ograniczeń administracyjnych. W badaniu niemieckim, mimo braku ograniczeń, tylko u 43,5% chorych z potwierdzoną nieskutecznością leczenia zastosowano leki II linii (Mäurer *et al.*, 2019), natomiast w ośrodku autorek takie leczenie otrzymało 53% chorych.

Nieco rzadziej dokonywano zmiany leczenia z powodu zgłaszanych przez pacjentów objawów niepożądanych, przy czym były to głównie skargi dotyczące problemów związanych z iniekcjami: bolesność wkłuć, objawy skórne, zmęczenie iniekcjami.

Podobne przyczyny zmiany terapii wykazali Mäurer i wsp. (2019), ale w tym badaniu zmiany leku z powodu objawów niepożądanych dokonano jedynie u 21,2% chorych.

Odnotowano też różnice w zależności od rodzaju leku pierwszego wyboru. Najwięcej zmian w obrębie leczenia I linii miało miejsce w przypadku chorych leczonych IFN beta-1a 30 μg oraz IFN beta-1b, zmiany na lek II linii najczęściej wymagali zaś chorzy przyjmujący IFN beta-1a 44 μg oraz GA. Obserwacje te również wykazują zbieżność z wynikami uzyskanymi w badaniu niemieckim (Mäurer *et al.*, 2019).

Obecnie stosowane leki immunomodulujące są ogólnie dość dobrze tolerowane, a działania niepożądane leków wymagające zmiany terapii są nieco rzadsze niż aktywność kliniczna i radiologiczna choroby definiująca nieskuteczność leczenia.

Aktualnie dostępnych jest niewiele badań typu *real-life* dotyczących analizy przyczyn zmiany leczenia w stwardnieniu rozsianym. Ograniczeniami badania prezentowanego w niniejszej pracy z pewnością są jego jednoośrodkowy charakter i fakt, że obejmowało stosunkowo niewielką grupę chorych, warto jednak zwrócić uwagę, że obserwacje autorek pokrywają się z wynikami kilku innych, wieloośrodkowych badań przeprowadzonych w Niemczech i we Włoszech.

Uzyskane dane mogą być pomocne w ocenie przyczyn i ograniczeń zmiany terapii lekami DMT.

Konflikt interesów

Autorki 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.

Piśmiennictwo

Browne P, Chandraratna D, Angood C et al.: Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology 2014; 83: 1022–1024.

Giovannoni G, Tomic D, Bright JR et al.: "No evident disease activity": the use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23: 1179–1187.

Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J et al.: Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. Neurol Neurochir Pol 2020; 54: 161–168.

Laroni A, Signori A, Maniscalco GT et al.; iMUST group: Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: a real-life multicenter study. Neurology 2017; 89: 2222–2229.

Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A et al.: Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol Przegl Neurol 2016; 12: 80–95.

Mäurer M, Tiel-Wilck K, Oehm E et al.: Reasons to switch: a noninterventional study evaluating immunotherapy switches in a large German multicentre cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12: 1756286419892077.

Meyniel C, Spelman T, Jokubaitis VG et al.; MSBasis Study Group: Country, sex, EDSS change and therapy choice independently predict treatment discontinuation in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. PLoS One 2012; 7: e38661.

Moccia M, Palladino R, Carotenuto A et al.: Predictors of long-term interferon discontinuation in newly diagnosed relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2016; 10: 90–96.

Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018; 24: 96–120.

NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. ezdrowie.gov.pl, 2021. Available from: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane.

Pardo G, Jones DE: The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations [published correction appears in J Neurol 2017; 264: 2375–2377]. J Neurol 2017; 264: 2351–2374.

Patti F, Chisari CG, D'Amico E et al.: Clinical and patient determinants of changing therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis (SWITCH study). Mult Scler Relat Disord 2020; 42: 102124.

Prosperini L, Cortese A, Lucchini M et al.: Exit strategies for "needle fatigue" in multiple sclerosis: a propensity score-matched comparison study. J Neurol 2020; 267: 694–702.

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA et al.: Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2018; 90: 777–788.

Saccà F, Lanzillo R, Signori A et al.: Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: a real-life study. Mult Scler 2019; 25: 1263–1272.

Wilsdon T, Barron A, Mitchell-Heggs A et al.: Access to medicines for multiple sclerosis: challenges and opportunities. February 2014, CRA Project No. D19380.