

Monika Buchajewicz<sup>1</sup>, Justyna Chojdak-Łukasiewicz<sup>2</sup>, Anna Pokryszko-Dragan<sup>2</sup>,  
Anna Jamroz-Wiśniewska<sup>3</sup>, Konrad Rejdak<sup>3</sup>, Katarzyna Kapica-Topczewska<sup>4</sup>,  
Anna Karbicka<sup>5</sup>, Katarzyna Kubicka-Bączek<sup>6</sup>, Monika Adamczyk-Sowa<sup>6</sup>,  
Monika Marona<sup>7,8</sup>, Marcin Wnuk<sup>7,8</sup>, Amira Bryll<sup>9,10</sup>, Tadeusz Popiela<sup>9,10</sup>,  
Agnieszka Słowik<sup>7,8</sup>, Adam Perenc<sup>11</sup>, Przemysław Puz<sup>12</sup>, Natalia Szejko<sup>13,14</sup>,  
Monika Nojszewska<sup>13</sup>, Aleksandra Podlecka-Piętowska<sup>13</sup>, Beata Zakrzewska-Pniewska<sup>13</sup>,  
Elżbieta Tokarz-Kupczyk<sup>15</sup>, Agata Walczak<sup>16</sup>, Anna Wojnarowska-Arendt<sup>17</sup>,  
Katarzyna Zaręba<sup>18</sup>, Maciej Maciejowski<sup>18</sup>, Marcin Zedler<sup>19</sup>, Alina Kułakowska<sup>4</sup>

© Aktualn Neurol 2022, 22 (1), p. 39–59  
DOI: 10.15557/AN.2022.0006

Received: 10.05.2022  
Accepted: 17.06.2022  
Published: 23.08.2022

## 15 lat stosowania natalizumabu w terapii stwardnienia rozsianego – opis 15 przypadków klinicznych

Fifteen-year experience with natalizumab in the treatment of multiple sclerosis –  
a description of 15 clinical cases

<sup>1</sup> Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha w Gdańsku, Gdańsk, Polska [Przypadek nr 1]

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska [Przypadek nr 2]

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska [Przypadek nr 3]

<sup>4</sup> Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska [Przypadek nr 4]

<sup>5</sup> Oddział Neurologii, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie, Szczecin, Polska [Przypadek nr 5]

<sup>6</sup> Katedra i Klinika Neurologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska [Przypadek nr 6]

<sup>7</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska [Przypadek nr 7]

<sup>8</sup> Oddział Kliniczny Kliniki Neurologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska [Przypadek nr 7]

<sup>9</sup> Katedra Radiologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska [Przypadek nr 7]

<sup>10</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska [Przypadek nr 7]

<sup>11</sup> Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, Rzeszów, Polska [Przypadek nr 8]

<sup>12</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska [Przypadek nr 9]

<sup>13</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska [Przypadek nr 10]

<sup>14</sup> Centrum Nauk Humanistycznych i Społecznych Medycyny, Studium Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska [Przypadek nr 10]

<sup>15</sup> Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu, Poznań, Polska [Przypadek nr 11]

<sup>16</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska [Przypadek nr 12]

<sup>17</sup> Oddział Neurologiczny, Copernicus Podmiot Leczniczy, Szpital im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku, Gdańsk, Polska [Przypadek nr 13]

<sup>18</sup> KMK Clinical NZOZ „Raw-Med”, Katowice, Polska [Przypadek nr 14]

<sup>19</sup> Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Szpital MSWiA w Poznaniu, Poznań, Polska [Przypadek nr 15]

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 83 26, faks: +48 85 746 86 08, e-mail: alina.kulakowska@umb.edu.pl

### ORCID iDs

1. Justyna Chojdak-Łukasiewicz <https://orcid.org/0000-0002-0777-4565>

2. Anna Pokryszko-Dragan <https://orcid.org/0000-0002-5203-112X>

3. Anna Jamroz-Wiśniewska <https://orcid.org/0000-0002-2905-3777>

4. Konrad Rejdak <https://orcid.org/0000-0002-7019-6681>

5. Katarzyna Kapica-Topczewska <https://orcid.org/0000-0002-9720-3204>

6. Anna Karbicka <https://orcid.org/0000-0003-1977-0294>

7. Katarzyna Kubicka-Bączek <https://orcid.org/0000-0002-3454-5776>

8. Monika Adamczyk-Sowa <https://orcid.org/0000-0002-6894-9891>

9. Monika Marona <https://orcid.org/0000-0003-1726-3141>

10. Marcin Wnuk <https://orcid.org/0000-0002-1090-7496>

11. Amira Bryll <https://orcid.org/0000-0002-2658-8733>

12. Tadeusz Popiela <https://orcid.org/0000-0002-6697-2449>

13. Agnieszka Słowik <https://orcid.org/0000-0002-8261-537X>

14. Adam Perenc <https://orcid.org/0000-0003-4701-4816>

15. Przemysław Puz <https://orcid.org/0000-0002-7787-5660>

16. Natalia Szejko <https://orcid.org/0000-0001-6160-9221>

17. Monika Nojszewska <https://orcid.org/0000-0003-4231-5636>

18. Aleksandra Podlecka-Piętowska <https://orcid.org/0000-0003-3940-4662>

19. Beata Zakrzewska-Pniewska <https://orcid.org/0000-0002-2193-1723>

20. Agata Walczak <https://orcid.org/0000-0001-6538-8788>

21. Katarzyna Zaręba <https://orcid.org/0000-0002-7587-3442>

22. Alina Kułakowska <https://orcid.org/0000-0002-5458-2830>

## Streszczenie

Natalizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko  $\alpha 4$ -integrynie, stanowi cenną opcję terapeutyczną w przypadku rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego i od 2006 roku jest szeroko stosowany w tym wskazaniu. Dysponujemy coraz większą liczbą danych, uzyskanych zarówno z randomizowanych badań, jak i z praktyki klinicznej, na temat wysokiej skuteczności i profilu bezpieczeństwa leku. Dzięki temu udało się zidentyfikować czynniki ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i opracować algorytm mający na celu jego redukcję, co zwiększyło bezpieczeństwo terapii. Stosowanie natalizumabu wydaje się też stosunkowo bezpieczne w trakcie ciąży – dane z dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na lek miała istotny wpływ na wynik ciąży. Nadal brak jest jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań, więc w okresie ciąży natalizumab może być podawany tylko w razie wyraźnej potrzeby. Mechanizm działania leku sprawdził się także w dobie pandemii COVID-19. Większość chorych leczonych natalizumabem łagodnie przeżyła infekcję i rozwinęła prawidłową odporność poszczepienną po szczepieniu przeciwko SARS-CoV-2. Przedstawiamy opis 15 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych natalizumabem w 15 ośrodkach na terenie całej Polski. Lek stosowano zarówno w razie nieskuteczności leczenia I-liniowego, jak i w przypadkach szybko postępującej, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Chorzy różnią się czasem trwania choroby, długością okresu leczenia natalizumabem i statusem serologicznym względem wirusa JC. Wśród opisanych pacjentów są uczestnicy badania rejestracyjnego natalizumabu, kobiety, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, i osoby, które chorowały na COVID-19. Zaprezentowane opisy przypadków klinicznych stanowią podsumowanie dotychczasowych doświadczeń związanych ze stosowaniem natalizumabu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w Polsce.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, natalizumab, skuteczność terapii, bezpieczeństwo terapii

## Abstract

Natalizumab, a humanized anti- $\alpha 4$ -integrin antibody, is a valuable therapeutic option for relapsing-remitting multiple sclerosis and has been widely used in this indication since 2006. The growing body of data on its high efficacy and safety profile, both from randomised trials and clinical practice, has allowed to identify risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy and to develop a preventive algorithm, which increased the therapeutic safety. Natalizumab also seems relatively safe in pregnant women as there is no indication in the available literature suggesting that exposure to this drug has a significant impact on pregnancy outcomes. However, adequate and well-controlled studies are still lacking and natalizumab should only be used in pregnancy if clearly needed. The mechanism of action of natalizumab also proved successful during the COVID-19 pandemic. Most patients receiving this therapy experienced only mild infection and developed normal vaccine-induced immunity after immunisation. We present a description of 15 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab in 15 different centres throughout Poland. The drug was included both due to first-line treatment failure and in cases of rapidly progressing, severe form of multiple sclerosis. The patients differed in terms of disease duration, the length of natalizumab therapy, and JCV serological status. The described cases include patients from the natalizumab registration trial, women who became pregnant while on the therapy, and patients who developed COVID-19. The presented case reports summarise the experience to date with the use of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Poland.

**Keywords:** multiple sclerosis, natalizumab, therapeutic efficacy, therapy safety

**N**atalizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, jest od ponad 15 lat stosowany w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (*relapsing-remitting sclerosis multiplex*, RISM). W krajach Unii Europejskiej został zarejestrowany w 2006 roku jako lek II-liniowy, do terapii pacjentów z szybko rozwijającym się, ciężkim RISM oraz z chorobą wysoce aktywną mimo leczenia co najmniej jednym lekiem modyfikującym jej przebieg (*disease-modifying therapy*, DMT) (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i. v.*). Lek blokuje znajdujące się na powierzchni limfocytów T i B receptory integryny  $\alpha 4 \beta 1$ , które wiążą się z cząsteczkami adhezyjnymi VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) na powierzchni śródbłonna naczyniowego (Yu *et al.*, 2013). Prowadzi to do zahamowania przenikania limfocytów przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Natalizumab nie powoduje deplekcji limfocytów, ale segregację tych komórek przez zatrzymanie ich w układzie krążenia – dzięki czemu nie wywołuje limfopenii, a wręcz może zwiększać liczbę limfocytów na obwodzie (Sospedra i Martin, 2005; Stüve *et al.*, 2009).

Podstawą rejestracji natalizumabu (Tysabri) były wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania klinicznego AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; NCT00027300) (Polman *et al.*, 2006), prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym uczestniczyły również polskie ośrodki. W porównaniu z placebo wykazano 68-procentową redukcję rocznego wskaźnika rzutów, 42-procentową redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności mierzonej w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS), ponad 80-procentowe zmniejszenie liczby nowych ognisk w obrazie T2 rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) i ponad 90-procentowe zmniejszenie liczby zmian aktywnych wzmacniających się po podaniu kontrastu [Gd(+)]. Dalszych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii natalizumabem dostarczyły obserwacje prowadzone w ramach rutynowej praktyki klinicznej (*real world data*, RWD) (Butzkueven *et al.*, 2020; O'Connor *et al.*, 2014), które są cennym uzupełnieniem wyników uzyskanych w randomizowanym badaniu rejestracyjnym.

W artykule przedstawiamy opisy 15 przypadków klinicznych – pacjentów z rozpoznaniem RRSM, w tym z szybko rozwijającą się, agresywną postacią SM (*rapidly evolving severe multiple sclerosis*, RES SM) leczonych natalizumabem w 15 ośrodkach na terenie całego kraju. Zaprezentowane przypadki są swoistym podsumowaniem polskich doświadczeń związanych ze stosowaniem natalizumabu w terapii SM.

## OPISY PRZYPADKÓW

### Przypadek nr 1

Pacjentka lat 50, leczona w Szpitalu św. Wojciecha w Gdańsku, obciążona astmą oskrzelową.

W czerwcu 2011 roku hospitalizacja na Oddziale Neurologii z powodu niedowładu ośrodkowego nerwu VII lewego, drętwienia, zaburzeń czucia dotyku w obrębie kończyn dolnych, tułowia i dystalnych odcinków kończyn górnych, pogorszenia sprawności i ruchów precyzyjnych kończyn górnych. W wykonanych badaniach: w MRI mózgowia – w istocie białej obu półkul mózgu podkorowo, okołokomorowo, w ciele modzelowatym dość liczne, miejscami zlewające się ogniska o wysokim sygnale w obrazach T2-zależnych, w sekwencji FLAIR pojedyncza zmiana o średnicy 5 mm w prawej półkuli mózdzku; w MRI kręgosłupa szyjnego – na poziomie zęba obrotownika słabo wydzielające się ognisko o średnicy 4,5 mm, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych – obraz zmian budzi podejrzenie procesu demielinizacyjnego. Wykonano badania krwi w kierunku chorób układowych, boreliozy (poziom przeciwciał IgM, IgG) – uzyskano wyniki ujemne, wykryto prążki oligoklonalne typu 3. Po glikokortykosteroidoterapii objawy stopniowo ustępowały, chora została wypisana z rozpoznaniem: podejrzenie SM.

We wrześniu 2017 roku nastąpił kolejny rzut choroby – pacjentka zgłaszała drętwienie kończyn górnych. Po zleconej glikokortykosteroidoterapii objawy ustąpiły, u chorej rozpoznano RRSM.

Pacjentka skierowana do tutejszej Poradni Neurologicznej. W badaniu neurologicznym – chora przytomna, kontakt słowno-logiczny zachowany, nerwy czaszkowe bez odchyień, kończyny górne i dolne bez niedowładów, napięcie mięśniowe P = L, odruchy P = L, odruch podeszwy obu stronnie, bez zaburzeń czucia dotyku, bez objawów ataksji, objawy oponowe ujemne, chód samodzielny, sprawny; w skali EDSS – 0 pkt.

W kontrolnym MRI mózgowia opisano kilka nowych zmian okołokomorowo w obu półkulach mózgu bez wzmocnienia po podaniu kontrastu, a także 3 drobne zmiany wzmacniające się po kontraście przy prawym i lewym rogu skroniowym oraz w prawej półkuli mózdzku.

W styczniu 2018 roku chora włączona do programu lekowego, rozpoczęto leczenie interferonem  $\beta$ -1a s.c.

W trakcie terapii pacjentka zgłaszała utrzymujące się objawy rzekomogrypowe, a w styczniu 2019 roku w kontrolnym

MRI mózgowia opisano nowe zmiany: niewzmacniającą się po kontraście zmianę podkorową w prawej półkuli mózgu i wzmacniającą się po kontraście zmianę w prawej półkuli mózdzku. Ze względu na złą tolerancję leku i nowe zmiany w MRI w styczniu 2019 roku nastąpiła zmiana leczenia na octan glatirameru.

W marcu 2019 roku kolejny rzut: zawroty głowy o nieukładowym charakterze, nudności, podwójne widzenie. Pacjentkę przyjęto do Oddziału Neurologii. W badaniu neurologicznym – diplopia przy patrzeniu w prawą stronę, oczopląs poziomy przy zwrocie gałek ocznych do boków, tendencja do objawu Babińskiego po stronie prawej, uczucie niestabilności w próbie Romberga, poza tym bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Po leczeniu (glikokortykosteroidoterapii) objawy stopniowo ustępowały.

W lipcu 2019 roku w kontrolnym MRI mózgowia opisano 2 zmiany: pod- i nadnamiotową, obie wzmacniające się po kontraście. Zalecono zmianę leczenia na fumaran dimetylu. W grudniu 2019 roku następny rzut choroby: pogorszenie ostrości widzenia oka lewego z towarzyszącym bólem okolicy oczodołu, nasilającym się przy ruchach lewą gałką oczną. Po glikokortykosteroidoterapii uzyskano niewielką poprawę. W badaniu neurologicznym utrzymują się zaburzenia widzenia oka lewego, poza tym bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, w skali EDSS – 1 pkt.

W kontrolnym MRI mózgowia w styczniu 2020 roku opisano 2 nowe zmiany w obrębie śródmózgowia i w lewym kornarze mózdzku, bez wzmocnienia po podaniu kontrastu.

Z powodu braku skuteczności terapii – 2 rzutów choroby wymagających glikokortykosteroidoterapii i pojawienia się nowych zmian w MRI mózgowia – podjęto decyzję o zmianie leczenia w ramach programu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu.

Chora spełniała kryteria kwalifikacji, nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia [indeks anti-JCV Ab – przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (*anti-John Cunningham virus antibody*) – 0,39], zaproponowano więc terapię natalizumabem.

Pacjentka została zapoznana z pisemną informacją dotyczącą programu oraz poinformowana o korzyściach i ryzyku związanych ze stosowaniem leku, otrzymała też kartę ostrzegawczą pacjenta. Z chorą i jej mężem omówiono ryzyko wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej i zakażeń oportunistycznych. Po uzyskaniu zgody pacjentki w lutym 2020 roku rozpoczęto terapię natalizumabem.

W trakcie obecnego leczenia chora w stanie ogólnym dobrym, dolegliwości bólowe neguje. W kontrolnych badaniach MRI w lutym 2021 i lutym 2022 roku bez cech aktywności choroby i świeżych zmian w mózgowiu. W kontrolnych badaniach krwi – morfologia, parametry wątrobowe i nerkowe bez odchyień; badanie ogólne moczu – wyniki prawidłowe; kontrolne badania anti-JCV Ab: we wrześniu 2020 roku – 0,23, w lutym 2021 roku – 0,26, w październiku 2021 roku – 0,26, w lutym 2022 roku – 0,25.

W badaniu neurologicznym pacjentka przytomna, kontakt słowno-logiczny zachowany, utrzymują się zaburzenia ostrości widzenia oka lewego, poza tym bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN i bez objawów ubytkowych, objawy oponowe ujemne. W skali EDSS – 1 pkt.

W lutym 2022 roku, po 2 latach leczenia, chorą ponownie poinformowano o zagrożeniach związanych z przedłużeniem terapii natalizumabem. Omówiono ryzyko wystąpienia PML, zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej i zakażeń oportunistycznych. Chora otrzymała kolejną kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia, została poinstruowana o konieczności regularnego stosowania leku.

Ze względu na brak rzutów choroby, brak nowych zmian w kontrolnych badaniach MRI mózgowia, niski indeks anti-JCV Ab i dobrą tolerancję leczenia przedłużono terapię natalizumabem.

## Przypadek nr 2

Chora lat 32, leczona w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Pierwsze objawy choroby wystąpiły u 17-letniej wówczas pacjentki w 2007 roku: po intensywnym wysiłku fizycznym (jazda na rowerze) pojawiło się drętwienie palców prawej ręki, a następnie całej prawej kończyny górnej i dolnej. W trakcie hospitalizacji na Oddziale Neurologii Dziecięcej w badaniu przedmiotowym stwierdzono nieznaczne opóźnienie prawej kończyny górnej z asymetrią odruchów głębokich i zniesione odruchy brzuszne; w skali EDSS – 1 pkt. W badaniu MRI mózgowia i kręgosłupa szyjnego uwidoczono zmiany demielinizacyjne w obszarze okołokomorowym i przykorowym oraz w odcinku C2–4 rdzenia kręgowego [1 ognisko Gd(+)] – spełniające kryteria rozsiania w przestrzeni i czasie. W płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych Ig i podwyższony wskaźnik Linka-Tibblinga. Na podstawie kryteriów McDonald (Polman *et al.*, 2005) ustalono rozpoznanie SM i rozpoczęto leczenie interferonem  $\beta$ -1a *i.m.*, zgodnie ze wskazaniami programu lekowego dla osób poniżej 18. roku życia.

Gdy pacjentka skończyła 18 lat, terapię kontynuowano w ramach programu lekowego dla osób dorosłych. Obraz zmian w MRI pozostawał stabilny, po kolejnym rzucie w 2011 roku zmieniono lek na interferon  $\beta$ -1b *s.c.* W latach 2011–2013 wystąpiły łącznie 3 rzuty z objawami deficytu ruchowego i zaburzeniami czucia. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład lewej kończyny dolnej, wygórowane odruchy głębokie z asymetrią na niekorzyść strony lewej, obustronnie objaw Babińskiego, niedoczulicę w zakresie tułowia poniżej poziomu Th5; w skali EDSS – 2,5 pkt. W kontrolnych badaniach MRI mózgowia obserwowano progresję zmian: pojawiły się nowe ogniska w zakresie półkul mózgu i mózdzku, w tym pojedyncze zmiany Gd(+). Ponadto po większości iniekcji chora zgłaszała uporczywe objawy grypopodobne.

W 2013 roku ustalono, że chora spełnia kryteria niepowodzenia terapii I linii i kwalifikacji do wprowadzonego wówczas programu lekowego II linii. Wobec nieobecności anti-JCV Ab i braku innych przeciwwskazań wspólnie z chorą podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia natalizumabem.

W kolejnych latach terapii (2013–2021) nie obserwowano rzutów choroby ani progresji niesprawności. Po 12 miesiącach leczenia w MRI uzyskano stabilny obraz zmian, w 2015 roku opisano częściową regresję 2 ognisk w płatach ciemieniowych. W następnych kontrolnych badaniach MRI, wykonywanych co 12 miesięcy, obraz pozostawał stabilny, bez nowych i aktywnych ognisk. Podania natalizumabu odbywały się bez powikłań, pacjentka dobrze tolerowała terapię i przestrzegała jej schematu. W powtarzanych co 3 miesiące badaniach laboratoryjnych nie obserwowano odchyień od normy. Co 6 miesięcy monitorowano status JCV, który pozostawał ujemny. Jedno- lub dwukrotnie w ciągu roku występowały krótkotrwałe infekcje (nieżyt nosa, zapalenie gardła, opryszczka wargowa) o łagodnym przebiegu. Jesienią 2020 roku chora przeżyła zakażenie SARS-CoV-2 (drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), z niewielkim nasileniem objawów (gorączka, kaszel, bóle mięśni) i bez późniejszych powikłań.

W 2021 roku pacjentka ze względów osobistych i zawodowych wyjechała do Niemiec. Przed planowanym wyjazdem na podstawie przekazanej dokumentacji medycznej uzyskała kwalifikację do dalszej terapii w tamtejszym ośrodku specjalistycznym, gdzie obecnie ją kontynuuje.

U młodej kobiety z wczesnym początkiem RRSM leczenie natalizumabem pozwoliło na zahamowanie aktywności choroby [status NEDA – brak klinicznej i radiologicznej aktywności choroby (*no evidence of disease activity*) – przez 8 lat], utrzymanie stabilnego stanu klinicznego i częściową regresję zmian w MRI. Dobra tolerancja i profil bezpieczeństwa leku (ujemny status JCV) sprzyjały kontynuacji terapii, także w szczególnych okolicznościach (pandemia, wyjazd za granicę). Dzięki temu po 15 latach od rozpoznania SM stabilny stan kliniczny i niewielki deficyt neurologiczny umożliwiają pacjentce aktywne funkcjonowanie w sferze zawodowej i społecznej.

## Przypadek nr 3

Pacjentka obecnie 22-letnia, z RES SM, u której roczne leczenie natalizumabem – od sierpnia 2019 do sierpnia 2020 roku (kiedy to odstawiono lek z powodu ciąży) – w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie spowodowało stabilizację choroby i poprawę stanu neurologicznego.

Pierwsze objawy – zawroty głowy – pojawiły się w listopadzie 2017 roku. Kolejny rzut choroby (parestezje kończyn, zawroty głowy) wystąpił w kwietniu 2018 roku, w czerwcu 2018 roku postawiono diagnozę SM. We wrześniu 2018 roku wystąpił rzut pod postacią zespołu mózdkowego, pacjentka przeżyła kurację metyloprednizolonem *i.v.*

Włączono wówczas leczenie kładrybiną doustną w ramach badania klinicznego (pierwszą dawkę leku w pierwszym roku terapii podano w listopadzie 2018 roku). W lutym 2019 roku znów doszło do rzutu – niedowładu kończyn dolnych, który częściowo wycofał się po leczeniu metyloprednizolonem *i.v.*

W lipcu 2019 roku pacjentka została przyjęta do Kliniki Neurologii w Lublinie z powodu ciężkiego rzutu. Wystąpiły niedowład i ataksja kończyn dolnych, niedowład lewej kończyny górnej, zaburzenia czucia po prawej stronie ciała i upośledzenie widzenia oka prawego. Objawy narastały od około 3 tygodni, ale chora nie chciała wcześniej zgłosić się do szpitala. Poruszała się na wózku inwalidzkim, zgłaszała również zaburzenia mikcji. W badaniu MRI głowy z kontrastem uwidoczono progresję zmian demielinizacyjnych w OUN nad- i podnamiotowo (w porównaniu z badaniem poprzednim) – zmiany były obecne podkorowo, około- i przykomorowo, w kolanie ciała modzelowatego, podnamiotowo; w rdzeniu przedłużonym, na poziomie C3–C4, stwierdzono wzmocnienie kontrastowe mnogich zmian demielinizacyjnych; odnotowano też wzmocnienie nerwu II oka prawego pozagalkowo. W badaniu neurologicznym obserwowano dyzartrię, ubytki w polu widzenia oka prawego (przy współistniejącym niedowidzeniu oka lewego od dzieciństwa), niedowład lewej kończyny górnej, głęboki niedowład i ataksję kończyn dolnych, zaburzenia czucia powierzchniowego na tułowiu od Th5 w dół po prawej stronie i na prawej kończynie dolnej, zaburzenia czucia głębokiego na prawej kończynie dolnej, obustronnie dodatni objaw Babińskiego, stopotrząs prawostronny. Pacjentka była leżąca, miała zaburzenia mikcji (okresowe trudności z rozpoczęciem mikcji lub nagłące parcia na pęcherz moczowy), w skali EDSS niepełnosprawność określono na 7,5 pkt. Zastosowano metyloprednizolon przez 7 dni ( $7 \times 1 \text{ g i.v.}$ ), bez poprawy. Następnie kontynuowano glikokortykosteroidoterapię deksametazonem *i.v.* i przeprowadzono 5 zabiegów plazmaferezy leczniczej. Po 3 tygodniach uzyskano częściową poprawę stanu neurologicznego. We krwi nie stwierdzono anti-JCV Ab. Rozpoznano RES, zakończono udział pacjentki w badaniu klinicznym (chora wycofała zgodę na kontynuację badania, nie otrzymała dawki kładrybiny doustnej w drugim roku leczenia) i włączono natalizumab. Przy wypisie pacjentka pionizowała się z pomocą, na krótki dystans chodziła z pomocą obustronną, utrzymywały się zaburzenia mikcji; w EDSS – 6,5 pkt.

W kolejnych miesiącach terapii natalizumabem obserwowano stopniową poprawę stanu neurologicznego – ze spadkiem EDSS do 3 pkt. W kontrolnym MRI głowy po 12 miesiącach uwidoczono regresję zmian demielinizacyjnych, bez zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu. W badaniu neurologicznym stwierdzono łagodny niedowład kończyn dolnych i śladową ataksję prawej kończyny dolnej, bez objawu Babińskiego i bez zaburzeń mikcji. Podczas terapii natalizumabem pacjentka nie miała rzutów choroby. Po 12 miesiącach zdecydowała się na ciążę. W marcu 2021 roku urodziła zdrowe dziecko, karmiła piersią przez 15 miesięcy, była stabilna klinicznie. Obecnie wróciła do leczenia natalizumabem.

Opisany przypadek wskazuje, że lek dla pacjenta z SM powinien zostać dobrany indywidualnie. Jeśli mimo leczenia choroba jest aktywna, należy dokonać zmiany leku (Ziemssen *et al.*, 2016). U prezentowanej chorej roczna terapia natalizumabem nie tylko doprowadziła do stanu NEDA, ale również spowodowała poprawę stanu neurologicznego. Stabilizację stanu pacjentów i poprawę neurologiczną obserwowano w wielu badaniach z zastosowaniem natalizumabu (Perumal *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2011). Mimo odstawienia leku nie stwierdzono efektu z odbicia (Hellwig *et al.*, 2022), czyli nawrotu choroby, co najprawdopodobniej jest związane ze stabilizacją stanu przed ciążą i odstawieniem leku bezpośrednio po uzyskaniu dodatniego wyniku testu ciążowego.

#### Przypadek nr 4

Pacjent lat 53, z rodzinnym wywiadem SM, skutecznie leczony natalizumabem przez około 20 lat w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. W marcu 1999 roku (w 30. roku życia) u chorego zdiagnozowano RRSM. Przez 4 miesiące przed postawieniem diagnozy pacjent skarżył się na osłabienie ostrości wzroku oka lewego, a od kilku lat doświadczał okresowego drętwienia lewej kończyny górnej i zaburzeń równowagi. W wykonanym wówczas MRI mózgu z kontrastem stwierdzono liczne ogniska demielinizacyjne, częściowo zlewające się w większe obszary, zlokalizowane okołokomorowo, w obrębie ciała modzelowatego oraz podnamiotowo w półkulach mózdzku. W pierwszych 3 latach po diagnozie wystąpiło 5 rzutów choroby (sierpień 1999, kwiecień 2000, luty 2001, czerwiec 2001, luty 2002 roku).

W czerwcu 2002 roku pacjent rozpoczął leczenie w ramach randomizowanego, wielośrodkowego badania klinicznego AFFIRM, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (Polman *et al.*, 2006). Przed włączeniem do badania w MRI mózgu z kontrastem stwierdzono około 70 zmian demielinizacyjnych w strukturach nadnamiotowych i 8 – w podnamiotowych. Dodatkowo 18 ognisk w strukturach nadnamiotowych i 2 ogniska w strukturach podnamiotowych, w mózdzku, ulegały wzmocnieniu kontrastowemu. Wynik w skali EDSS wynosił 2,5 pkt.

W 2003 roku, w trakcie leczenia, wystąpił rzut choroby z całkowitym ustąpieniem objawów. W roku 2005 wycofano lek z rynku i wstrzymano wszystkie badania kliniczne na skutek stwierdzenia przypadków PML. Po ponownej rejestracji leku wznowiono badanie i osoby uprzednio biorące w nim udział mogły kontynuować leczenie natalizumabem w badaniu STRATA (Safety of TYSABRI Re-dosing and Treatment; NCT00306592, NCT00297232) (O'Connor *et al.*, 2014). Odstawienie natalizumabu w okresie między marcem 2005 roku (końcem badania AFFIRM – Polman *et al.*, 2006) a lutym 2007 roku (początkiem badania STRATA – O'Connor *et al.*, 2014) skutkowało u pacjenta wystąpieniem 3 rzutów choroby o lekkim i średnim nasileniu, leczonych metyloprednizolonem (czerwiec 2005, styczeń 2006 i lipiec 2006 roku). W MRI mózgu z kontrastem

w 2007 roku w porównaniu z badaniem z 2005 roku wykazano znacząco większą liczbę zmian w obrazach T2-zależnych.

Od 26 czerwca 2014 roku, po zakończeniu badania klinicznego STRATA (O'Connor *et al.*, 2014), pacjent kontynuuje leczenie natalizumabem w programie lekowym II linii. Zgodnie z wytycznymi programu co 6 miesięcy wykonywano oznaczenia anti-JCV Ab – nie stwierdzano przeciwciał. W 2020 roku wystąpiła u pacjenta serokonwersja: w czerwcu indeks anti-JCV Ab wyniósł 0,5, w grudniu – 0,36. Kolejne badania anti-JCV Ab we krwi nie wykazywały obecności przeciwciał lub wykazywały ich obecność w niskim mianie (<0,5).

W kontrolnych badaniach MRI mózgu z kontrastem tylko w 2018 roku stwierdzono jedno ognisko aktywne – w przedniej części lewego płata skroniowego. W ostatnim badaniu neuroobrazowym (rok 2021) nie wykazano radiologicznej progresji choroby. W trakcie leczenia od 2007 roku wystąpiły 3 rzuty choroby (luty 2008, styczeń 2011, luty 2015 roku) o lekkim i średnim nasileniu, dobrze odpowiadające na glikokortykosteroidoterapię.

W 2021 roku pacjent przeżył bez żadnych powikłań i bez hospitalizacji infekcję SARS-CoV-2. Podczas infekcji stan ogólny i neurologiczny chorego był dobry.

Obecnie w badaniu neurologicznym stwierdza się zespół piramidowy o typie niewielkiego niedowładu połowicznego lewostronnego, niedowidzenie okiem lewym i cechy zespołu mózdkowego (EDSS 3,5 pkt). Pacjent nie ma innych chorób przewlekłych, nie stosuje dodatkowych leków. Przebywa na rencie z powodu SM i pracuje na pół etatu. Jest ojcem trójki dorosłych dzieci i dziadkiem. Ojciec pacjenta chorował na SM, w ostatnich latach życia był osobą leżącą, zależną od innych; zmarł nagle w wieku 53 lat, gdy jego syn – opisywany chory – miał 15 lat.

Jak wynika z powyższego opisu, natalizumab wykazuje długoterminowo wysoką skuteczność w leczeniu aktywnej postaci RRSM i pozostaje jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych. Ponadto leczenie natalizumabem jest bezpieczne, jeżeli przebiega zgodnie z zasadami stratyfikacji ryzyka PML. Niskie wartości indeksu anti-JCV Ab ( $\leq 0,9$ ) wiążą się z niskim ryzykiem rozwoju PML nawet u chorych długo leczonych.

### Przypadek nr 5

SM dotyka w zdecydowanej większości kobiety w wieku rozrodczym. Wiele z nich pomimo choroby chce realizować swoje plany życiowe i zawodowe, a także spełniać się w macierzyństwie. Jeszcze kilkadziesiąt lat temu kobietom z SM często nie zalecano zachodzenia w ciążę. Wprowadzenie DMT całkowicie zmieniło naturalny przebieg choroby, a w efekcie poprawiło rokowanie i perspektywy planowania ciąży u pacjentek z SM (Ciplea i Hellwig, 2020; Landi, 2019).

Niedawne zmiany w programie lekowym II linii pozwalają ciężarnym z SM na kontynuowanie terapii natalizumabem, a ciąża nie widnieje już jako kryterium wyłączenia/

zaprzestania leczenia (październik 2021 roku). Natalizumab może stanowić opcję terapeutyczną u chorych z wysoce aktywną postacią SM w czasie ciąży (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*; Ciplea i Hellwig, 2020; Demortiere *et al.*, 2021).

\*\*\*

Chora obecnie 27-letnia, mężatka, matka 2 dzieci, z wykształceniem wyższym, czynna zawodowo, z rozpoznaniem RRSM ustalonym w wieku 16 lat (rok 2011; pierwsze objawy pojawiły się mniej więcej 2 lata wcześniej), leczona w Samodzielnym Publicznym Wojewódzkim Szpitalu Zespołowym w Szczecinie.

Bezpośrednio po diagnozie pacjentka została zakwalifikowana do leczenia w programie lekowym. Początkowo przez 12 miesięcy przyjmowała interferon  $\beta$ -1a *s.c.* Kontrolne badanie MRI mózgowia z kontrastem, wykonane po roku terapii, wykazało nowe ogniska demielinizacyjne – >6 nowych zmian w obrazach T2-zależnych i 1 ognisko Gd(+) w obrazie T1 – przy prawidłowym stanie neurologicznym. Z uwagi na częściową nieskuteczność terapii zdecydowano się na zmianę leku na octan glatirameru w dawce 20 mg *s.c.* dziennie. Leczenie prowadzono przez 7 miesięcy. W kolejnym roku terapii pacjentka przeżyła 2 rzuty choroby, z powodu których była hospitalizowana na Oddziale Neurologii Dziecięcej (nie ukończyła jeszcze 18. roku życia) i otrzymała bolusy z metyloprednizolonu *i.v.* Po 7 miesiącach wystąpił rzut manifestujący się oczopląsem i ciętymi zaburzeniami czucia od poziomu Th5. Po 4 tygodniach miał miejsce kolejny rzut – niedoczulica połowicza prawostronna. W badaniu MRI mózgowia z kontrastem stwierdzono liczne nowe ogniska hiperintensywne T2-zależne, a także nowe ogniska Gd(+). Również badanie MRI odcinka szyjnego z kontrastem potwierdziło obecność świeżych ognisk Gd(+). Wobec powyższego przeprowadzono kwalifikację do leczenia w programie lekowym II linii. Pacjentka miała już wówczas 18 lat, więc została przekazana pod opiekę oddziału dla dorosłych.

Z uwagi na brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia dostępnymi iniekcyjnymi lekami I-liniowymi, 2 przebyte rzuty choroby wymagające leczenia glikokortykosteroidami (z progresją EDSS o 1 pkt), a także obecność nowych ognisk w badaniach MRI i wyniki badań laboratoryjnych (test ciążowy dał wynik negatywny, podobnie jak test w kierunku obecności wirusa JC) w porozumieniu z pacjentką zdecydowano się na eskalację terapii i zastosowano natalizumab. Leczenie rozpoczęto w grudniu 2013 roku, wkrótce po utworzeniu programu lekowego II linii. W maju 2014 roku stwierdzono obecność anti-JCV Ab (brak możliwości oznaczenia miana przeciwciał). Mimo to, ze względu na krótki okres leczenia, brak rzutów i brak innych czynników ryzyka wystąpienia PML, kontynuowano terapię. W kolejnych 3 latach nie obserwowano ani rzutów choroby, ani progresji niepełnosprawności (EDSS – nadal 1 pkt), ani nowych zmian demielinizacyjnych w kontrolnych badaniach MRI. Regularnie przeprowadzano stratyfikację czynników ryzyka PML, zgodnie z algorytmem. Kontrolny indeks anti-JCV Ab

wyniósł 0,43. Badania MRI mózgowia wykonywano 2 razy w roku. W celu wykluczenia zaburzeń kognitywnych pacjentka była wielokrotnie badana przez neuropsychologa. Podtrzymywała wolę kontynuacji terapii, miała pełną świadomość ewentualnych powikłań związanych z leczeniem (ryzyko PML).

W lipcu 2017 roku, pomimo stosowania antykoncepcji, chora zaszła w ciążę – konsultujący ginekolog potwierdził 4. Hbd (*hebdomas graviditatis*, hbd. grav. – tydzień ciąży). Leczenie natalizumabem zostało przerwane. W 28. i 29. Hbd chora przeżyła 2 rzuty choroby, manifestujące się odpowiednio pozagałkowym zapaleniem prawego nerwu wzrokowego (potwierdzonym w badaniu okulistycznym) oraz zaburzeniami czucia powierzchniowego lewej połowy twarzy i ataksją kończyn dolnych. Pacjentkę leczono metyloprednizolonem w dawce 3 g/pobyt *i.v.*, z ustąpieniem objawów czuciowych i niezdolności. Z powodu tachykardii wysunięto podejrzenie zespołu Wolffa–Parkinsona–White’a (WPW). Chora została przekazana do Kliniki Ginekologiczno-Położniczej. W styczniu 2018 roku, w 34. Hbd, rozwiązano ciążę drogą cięcia cesarskiego. Pacjentka urodziła córkę – masa urodzeniowa 2430 g, stan matki i noworodka prawidłowy. Niestety w położu wystąpił kolejny rzut SM, chora zgłaszała skargi na zawroty głowy i osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład spastyczny czterokończynowy, z przewagą w kończynach dolnych i ataksją w ich obrębie. Badanie MRI mózgowia z kontrastem wykazało co najmniej 45 zmian demielinizacyjnych, a wśród nich – 2 ogniska Gd(+). Ponownie zastosowano metyloprednizolon w dawce 5 g/pobyt, z niewielką poprawą w zakresie chodu.

Podjęto decyzję o powrocie do terapii natalizumabem 4 tygodnie po porodzie. Wynik w skali EDSS wynosił 3 pkt, indeks anti-JCV Ab był negatywny. Krótko po włączeniu natalizumabu miał miejsce rzut (marzec 2018 roku), wystąpiły skargi na dwojenie obrazu. W badaniu neurologicznym poza wspomnianymi odchyleniami stwierdzono niedowład lewego nerwu odwodzącego. Ponownie zastosowano metyloprednizolon w dawce 5 g/pobyt, a następnie kontynuowano leczenie natalizumabem. Ogółem do chwili zajścia w pierwszą ciążę chora przyjęła 47 dawek leku.

W czerwcu 2019 roku, pomimo stosowania antykoncepcji (wkładka wewnątrzmaciczna), chora po raz kolejny zaszła w ciążę – rozpoznano ciążę pozamaciczną, doszło do wczesnego poronienia. W czerwcu 2021 roku, w trakcie leczenia natalizumabem, konsultujący ginekolog potwierdził 4. Hbd. Ze względu na ciążę przerwano leczenie natalizumabem. W październiku 2021 roku, w 21. Hbd, doszło do rzutu choroby, który wymagał leczenia metyloprednizolonem w dawce 3 g/pobyt – objawy neurologiczne ustąpiły, leczenie prowadzono w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym. Kolejny rzut miał miejsce w grudniu 2021 roku (30. Hbd) – wystąpiło pogorszenie ostrości widzenia w oku prawym z towarzyszącym bólem prawej gałki ocznej, rozpoznano pozagałkowe zapalenie prawego nerwu wzrokowego. Zastosowano metyloprednizolon w dawce 3 g/pobyt

i uzyskano poprawę. W styczniu 2022 roku pacjentka przeżyła infekcję SARS-CoV-2. W lutym 2022 roku – 35. Hbd – ponownie wymagała hospitalizacji i włączenia metyloprednizolonu w dawce 3 g/pobyt z powodu osłabienia siły mięśniowej kończyn dolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład spastyczny czterokończynowy z przewagą w kończynach dolnych. Po 3 tygodniach (39. Hbd) postanowiono rozwiązać ciążę drogą cięcia cesarskiego – urodził się zdrowy syn, masa urodzeniowa wynosiła 3450 g.

W połowie marca 2022 roku, w okresie położu, pacjentka została przyjęta do Oddziału Neurologii z powodu rzutu manifestującego się osłabieniem lewej połowy ciała, zwłaszcza kończyny dolnej. W badaniu neurologicznym z odchyleniem od stanu prawidłowego odnotowano oczopląs poziomy przy patrzeniu w lewo i niedowład połowiczny lewostronny, bardziej wyrażony w kończynie dolnej; EDSS – 3 pkt. Badanie MRI mózgowia potwierdziło obecność kilkunastu dodatkowych ognisk demielinizacyjnych w nadnamiotowych partiach okołokomorowych Gd(+), nowe ogniska uwidoczniono też w pniu mózgu. Podano metyloprednizolon w dawce 5 g/pobyt i uzyskano znaczną poprawę.

Leczenie natalizumabem wznowiono po tygodniu od hospitalizacji. Pacjentka nie zdecydowała się na karmienie piersią. Obecnie utrzymuje się jedynie dyskretny spastyczny niedowład połowiczny lewostronny z przewagą w kończynie dolnej. Odchylenia w badaniu neurologicznym nie utrudniają chorej codziennego funkcjonowania ani opieki nad dziećmi.

\*\*\*

Przedstawiony przypadek był pierwszym, w którym autorka (A.K.) zainicjowała leczenie natalizumabem – wkrótce po wprowadzeniu programu lekowego II linii. Dzięki zastosowaniu natalizumabu w kolejnych latach terapii nie obserwowano rzutów choroby ani progresji niepełnosprawności. Odstawienie leku z powodu ciąży pacjentki zgodnie z przewidywaniami wiązało się z kliniczną i radiologiczną progresją SM, jednak szybkie wznowienie terapii pozwoliło na powrót do pełnej sprawności i utrzymanie jej do chwili obecnej. Wdrożenie leczenia natalizumabem pozwoliło pacjentce podjąć i ukończyć studia, rozpocząć pracę, założyć rodzinę i zrealizować plany macierzyńskie. Chora dzielnie podejmuje wyzwania codziennego życia, a przebieg stosowanej u niej terapii jest przykładem długoterminowej skuteczności natalizumabu.

Pacjentki z SM powinny planować ciążę po okresie stabilizacji klinicznej, tak jak w opisanym przypadku. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ekspertów, jeżeli chora ma bardzo aktywny przebieg SM, można rozważyć kontynuację leczenia natalizumabem nawet w ciąży. Po potwierdzeniu ciąży należy wydłużyć odstęp między dawkami leku do 6 tygodni (Alroughani *et al.*, 2020; Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*). Leczenie można kontynuować do 30.–34. tygodnia ciąży i wznowić jak najszybciej po porodzie, czyli po 2–3 tygodniach od urodzenia dziecka lub 8–12 tygodniach od ostatniej infuzji, w celu zmniejszenia

ryzyka ponownego uaktywnienia choroby. Kontynuowanie terapii natalizumabem w trakcie ciąży do początku 3. trymestru może dawać większą korzyść kliniczną niż czasowe przerwanie leczenia. Należy wziąć pod uwagę ryzyko reaktywacji choroby po zawieszeniu stosowania natalizumabu (Ciplea i Hellwig 2020; Landi i Marfia, 2020).

### Przypadek nr 6

Pacjent obecnie 31-letni, w grudniu 2010 roku (w wieku 19 lat) diagnozowany w Klinice Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze z powodu występujących od 14 dni zaburzeń widzenia okiem prawym, zaburzeń równowagi i parestezji prawej połowy ciała.

Podobny incydent zaburzeń widzenia wystąpił w maju 2008 roku, pacjent był wówczas konsultowany okulistycznie w warunkach ambulatoryjnych – rozpoznano pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego prawego i zastosowano leczenie glikokortykosteroidami z pozytywnym efektem. W badaniu MRI mózgowia z kontrastem na początku grudnia 2010 roku opisano rozsiane zmiany demielinizacyjne nad i podnamiotowo, wśród nich – 3 ogniska w fazie aktywnej (2 w okolicy skroniowej i centrum *semiovale* po stronie lewej oraz 1 nieco poniżej trójkąta komorowego po prawej). W przedmiotowym badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono zespół piramidowy twarzowo-kończynowy prawostronny z obecnym objawem Babińskiego po prawej stronie, niedoczulicę prawej połowy twarzy i kończyn prawych, ataksję czterokończynową i chwiejną próbę Romberga. Badanie MRI odcinka szyjnego z kontrastem (grudzień 2010 roku) uwidocznilo wielomiejscowe zmiany demielinizacyjne rdzenia kręgowego bez radiologicznych cech aktywności. W MRI odcinka piersiowego rdzenia kręgowego opisano zmianę demielinizacyjną Gd(+) na wysokości Th11. Na podstawie badań biochemicznych krwi wykluczono boreliozę, niektóre choroby tkanki łącznej (układowe zapalenie naczyń, toczeń układowy), dyslipidemię, niedobór witaminy B<sub>12</sub>. Rozpoznano niedobór witaminy D. Parametry gospodarki hormonalnej tarczycy, przeciwciała anti-HCV (przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C – *hepatitis C virus*), przeciwciała anti-HIV (przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności – *human immunodeficiency virus*, HIV), USR (*unheated serum reagin*), wyniki testu VDRL (*venereal diseases research laboratory*), wskaźniki krzepliwości krwi i ciśnienie tętnicze były w normie. W badaniu PMR wykazano podwyższone stężenie IgG i obecność prążków oligoklonalnych w klasie IgG (przy ich braku w surowicy); miana przeciwciał przeciwko *Borrelia* w klasach IgM i IgG były prawidłowe. Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (*visual evoked potentials*, VEP) wykazało uszkodzenie drogi wzrokowej po stronie prawej. Badania dopplerowskie tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych nie uwidocznily istotnych hemodynamicznych zaburzeń przepływu krwi. W konsultacji kardiologicznej (elektrokardiogram – EKG, ultrasonokardiografia – UKG, badanie USG przezczaszkowe z podaniem

kontrastu – *contrast transcranial Doppler*, c-TCD) nie stwierdzono nieprawidłowości. Rozpoznano RRSM. Po zastosowaniu glikokortykosteroidów stan neurologiczny chorego się poprawił.

Od listopada 2011 do października 2013 roku pacjent był leczony interferonem  $\beta$ -1a domięśniowo w ramach programu lekowego. W drugim roku terapii wystąpiły 2 umiarkowane rzuty choroby (marzec i sierpień 2013 roku), wymagające dożylnego leczenia glikokortykosteroidami. W kontrolnym badaniu MRI mózgowia (październik 2013 roku) wykazano obecność 5 nowych zmian demielinizacyjnych, z których 3 wzmacniały się pokontrastowo. Stan neurologiczny pacjenta określono na 3,5 pkt w skali EDSS. Nie stwierdzono obecności anti-JCV Ab w surowicy krwi (październik 2013 roku). Chory z progresją kliniczną i radiologiczną spełnił kryteria kwalifikacji do terapii II-liniowej w ramach programu lekowego. W październiku 2013 roku rozpoczęto leczenie natalizumabem.

W listopadzie 2015 roku pacjent został ponownie przyjęty do Oddziału Neurologii – z powodu uogólnionego osłabienia, zawrotów głowy, zaburzeń równowagi i zaburzeń widzenia. Podawał zbieżność dolegliwości z bólem gardła, gorączką do 38°C i obecnością swędzącej wysypki na skórze dłoni; dodatkowo w wywiadzie jednorazowe kontaktowe narażenie na substancje toksyczne w miejscu pracy (azotyny). W badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono cechy ośrodkowego uszkodzenia prawego nerwu VII, retardację kończyn prawych, obecność objawów patologicznych z grupy Babińskiego w kończynach prawych, nieprawidłowe próby zborności w kończynach lewych, chód samodzielny, okresowo chwiejny. W badaniach laboratoryjnych – podwyższone wskaźniki stanu zapalnego z tendencją do normalizacji w badaniach kontrolnych; konsultujący internista rozpoznał infekcję wirusową. Objawy zgłaszane przy przyjęciu (oprócz zmian skórnych na dłoniach) ustąpiły w pierwszej dobie, wycofały się też objawy patologiczne, zaburzenia zborności i chodu. Po podaniu leków przeciwhistaminowych nastąpiła częściowa poprawa w zakresie zmian skórnych.

W trakcie terapii natalizumabem, we wrześniu 2019 i lipcu 2021 roku, obserwowano rzuty choroby o charakterze umiarkowanym, skutecznie leczone steroidami dożylnymi, bez progresji stanu neurologicznego. W badaniu MRI mózgowia (październik 2014 roku) opisano zmniejszenie jednej z poprzednio widocznych zmian, po podaniu kontrastu nie stwierdzono cech aktywności choroby. W corocznych kontrolnych badaniach MRI mózgowia (październik 2015 – październik 2021 roku) nie obserwowano progresji radiologicznej. Nie uwidoczniono zmian demielinizacyjnych w MRI w rdzeniu piersiowym (wrzesień 2019 roku), a obraz zmian demielinizacyjnych rdzenia szyjnego pozostaje stabilny (październik 2018 – lipiec 2021 roku). Kontrolne badania biochemiczne nie wykazały odchyień od stanu prawidłowego; nie stwierdza się anti-JCV Ab (październik 2021 roku). W styczniu 2021 roku pacjent przebył COVID-19 (choroba koronawirusowa 2019 – *coronavirus*



disease 2019) w sposób subkliniczny; przyjął 2 dawki szczepionki z wytworzeniem pełnej odpowiedzi humoralnej przeciwko SARS-CoV-2. Obecnie chory kontynuuje leczenie natalizumabem (dziewiąty rok terapii), stan neurologiczny oceniany jest na 3 pkt w skali EDSS.

\*\*\*

Leczenie wpływające na przebieg SM jest w Polsce prowadzone w ramach programów lekowych. Lekami I linii są interferony  $\beta$ , pegylowany interferon  $\beta$ -1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid. W razie wykazania nieskuteczności terapii lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby mamy możliwość zastosowania leków II linii: fingolimodu, natalizumabu, kładrybiny, alemtuzumabu, okrelizumabu. W omówionym przypadku pacjent był początkowo, od listopada 2011 do października 2013 roku, leczony interferonem  $\beta$ -1a domięśniowo w ramach programu lekowego I linii. W drugim roku terapii wystąpiły 2 rzuty choroby o charakterze umiarkowanym (marzec i sierpień 2013 roku), wymagające leczenia glikokortykosteroidami dożylnymi. W kontrolnym badaniu MRI mózgowia (październik 2013 roku) wykazano obecność 5 nowych zmian demielinizacyjnych, z których 3 wzmacniały się pokontrastowo. Stan neurologiczny pacjenta określono na 3,5 pkt w skali EDSS. Nie stwierdzono obecności anti-JCV Ab w surowicy krwi. Chory z progresją kliniczną i radiologiczną spełnił kryteria kwalifikacji do terapii II-liniowej. W październiku 2013 roku rozpoczęto leczenie natalizumabem. W trakcie terapii wystąpiły 2 rzuty choroby o charakterze umiarkowanym. W ciągu 9 lat leczenia w Klinice Neurologii w Zabrzu zaobserwowano poprawę stanu neurologicznego w skali EDSS i regresję zmian demielinizacyjnych w MRI mózgowia po roku leczenia oraz stabilizację w kolejnych badaniach. W kontrolnych oznaczeniach nie stwierdza się obecności anti-JCV Ab. Nie odnotowano działań niepożądanych leczenia.

### Przypadek nr 7

Pacjent obecnie 53-letni, w 2005 roku po raz pierwszy był konsultowany w Poradni Leczenia Stwardnienia Rozsianego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Na podstawie danych z wywiadu udało się wtedy ustalić, że pierwsze objawy SM wystąpiły, gdy mężczyzna miał 28 lat (w 1997 roku), w postaci drętwienia lewej kończyny górnej i ataksji 4 kończyn. Chory był wówczas diagnozowany w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, skąd został wypisany z podejrzeniem demielinizacji OUN. Cztery lata później wystąpiły przemijające objawy pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego lewego, a po roku pojawił się przejściowy niedowład kończyn dolnych. W MRI głowy stwierdzono bardzo liczne hiperintensywne zmiany w sekwencjach T2 i FLAIR – zlokalizowane przykomorowo, w śródkach półowalnych, ciele modzelowatym i pniu mózgu, bez zmian Gd(+).

Ostateczne rozpoznanie RRSM ustalono w 2005 roku [na podstawie kryteriów McDonald'a z 2001 roku (McDonald *et al.*, 2001)] i od tego momentu pacjent pozostaje pod opieką

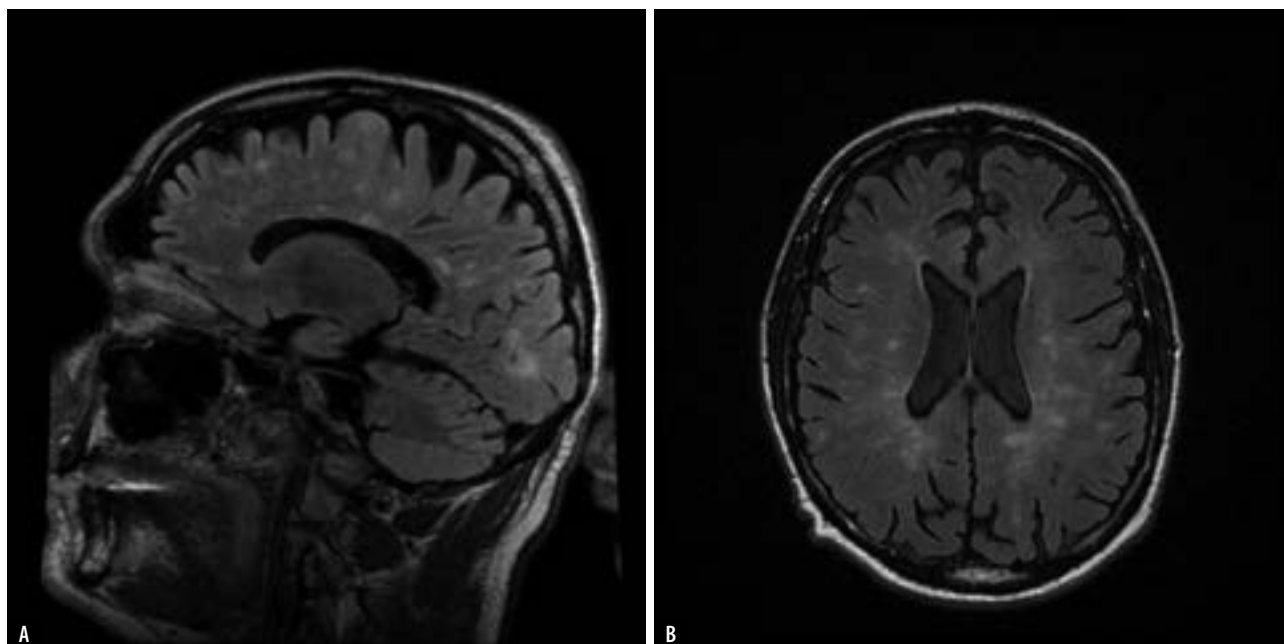
Poradni Przyklinicznej Kliniki Neurologii w Krakowie. Początkowo był leczony jedynie objawowo z powodu depresji, spastyczności kończyn dolnych i nietrzymania moczu. W dokumentacji medycznej odnotowano kolejne rzuty choroby w czerwcu 2007 i maju 2008 roku.

W listopadzie 2008 roku pacjenta zakwalifikowano do leczenia immunomodulacyjnego w programie lekowym. Rozpoczęto leczenie interferonem  $\beta$ -1a s.c. W pierwszym roku terapii wystąpił rzut choroby (niedowład prawej kończyny dolnej), wymagający hospitalizacji i leczenia metyloprednizolonem. Dodatkowo pacjent źle tolerował leczenie interferonem  $\beta$ , po każdym podaniu leku występowały nasilone objawy rzekomogrypowe. We wrześniu 2009 roku zmieniono więc leczenie immunomodulacyjne na octan glatirameru. Nowy lek był dobrze tolerowany, ale w lipcu 2011 roku ponownie doszło do rzutu choroby (rzut pniowy), leczonego metyloprednizolonem. Kolejny rzut miał miejsce w styczniu 2013 roku (niedowład prawych kończyn, zaburzenia równowagi).

W 2013 roku w programie leczenia SM finansowanym przez NFZ dostępne stały się leki immunomodulacyjne II-liniowe, m.in. natalizumab. Ze względu na nieskuteczność terapii lekami I linii w maju 2013 roku pacjent został zakwalifikowany do leczenia natalizumabem. Nie prezentował wówczas nieprawidłowości w zakresie nerwów czaszkowych ani osłabienia siły mięśniowej. W badaniu dominowały objawy piramidowe (wygórowane odruchy głębokie z objawem Rossolimo obustronnie i spastyczność kończyn dolnych). Stwierdzano też niewielkiego stopnia drżenie zamiarowe kończyn górnych i okresowo częstomoczą; w skali EDSS – 2 pkt. W momencie kwalifikacji do leczenia natalizumabem badanie MRI głowy wykazało bardzo liczne (>50) strefy hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR w istocie białej obu półkul mózgu, w śródkach półowalnych, podkorowo i przykomorowo, różnej wielkości. Ciało modzelowate było zwężone, z drobnym ogniskiem demielinizacji w pniu. Zmiany uwidoczono również podnamiotowo, głównie w zakresie mostu (ryc. 1). Przed podaniem pierwszej dawki leku nie stwierdzono obecności anti-JCV Ab w surowicy krwi. W marcu 2015 roku, po 2 latach leczenia natalizumabem, w kontrolnym oznaczeniu anti-JCV Ab uzyskano wynik pozytywny. Biorąc pod uwagę dwuletni okres leczenia i serokonwersję, poinformowano pacjenta o zwiększeniu ryzyka zachorowania na PML. Chory wyraził pisemną zgodę na kontynuację terapii.

W trakcie leczenia natalizumabem, czyli przez ostatnie 9 lat, nie obserwowano rzutu ani radiologicznej aktywności choroby. Stwierdzono nieznaczną progresję niesprawności (wzrost punktacji w EDSS o 1,5 pkt). Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W kontrolnym badaniu neurologicznym (marzec 2022 roku) dominowały objawy zespołu ataktyczno-paraparetycznego [śladowy oczopląs przy spojrzeniu do boków, śladowa ataksja kończyn dolnych, drżenie kończyn górnych, piramidowy niedowład prawej kończyny dolnej



Ryc. 1. **A, B.** Obraz MRI mózgu wykazujący bardzo liczne strefy hiperintensywne w sekwencji FLAIR w istocie białej obu półkul mózgu – w śródkach półowalnych, podkorowo i przykomorowo. Materiał pochodzi z archiwum Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie [przypadek nr 7]

(4+/5 w skali Medical Research Council, MRC) z wygórowanymi odruchami głębokimi i spastycznie wzmocnionym napięciem] oraz zaburzenia funkcji zwieraczy, okresowo częstomocz; w EDSS – 3,5 pkt.

Nie ma wątpliwości co do dobrego efektu terapeutycznego uzyskanego w toku leczenia natalizumabem. Mimo że prezentowany pacjent skarży się na przewlekłe zmęczenie, zaburzenia koncentracji i drżenie kończyn górnych, nasilające się w sytuacjach stresowych, pozostaje aktywny zawodowo w dziedzinie, która wymaga dużej sprawności intelektualnej (wykładowca akademicki).

Nie ma wątpliwości co do dobrego efektu terapeutycznego uzyskanego w toku leczenia natalizumabem. Niemniej jednak bardzo ważne jest stałe monitorowanie pacjenta z powodu zagrożenia PML oraz wdrożenie schematów postępowania, które zmniejszają ryzyko jego wystąpienia.

Wiadomo, że liczba lat leczenia natalizumabem i wartość indeksu anti-JCV Ab korelują z ryzykiem PML (Plavina *et al.*, 2014). Dlatego też u przedstawionego pacjenta co pół roku oznaczany jest poziom anti-JCV Ab. Co istotne, pozostaje on stabilny i utrzymuje się na niskim poziomie w kolejnych latach obserwacji (0,22 w lutym 2017 i 0,39 w lutym 2022 roku).

Ponieważ indeks anti-JCV Ab u przedstawionego pacjenta utrzymuje się na poziomie <0,9, MRI mózgu jest wykonywane raz w roku. Niemniej jednak stan kliniczny chorego jest stale monitorowany, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnych objawów PML.

Dodatkowo, aby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania natalizumabu, od kwietnia 2020 roku leczenie u przedstawionego pacjenta kontynuowane jest wg schematu EID (*extended interval dosing*). Stosowanie natalizumabu

w wydłużonych odstępach czasu pomiędzy podaniami, tj. co 6 tygodni zamiast standardowo co 4 tygodnie, wiąże się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia PML (Ryerson *et al.*, 2019) z jednoczesnym utrzymaniem dobrej kontroli aktywności choroby (Foley *et al.*, 2021).

### Przypadek nr 8

Pacjentka lat 30, leczona w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie. Diagnoza SM została postawiona we wrześniu 2013 roku, po około 3 miesiącach od pierwszych objawów choroby.

U chorej wystąpiły 2 rzuty (lipiec i wrzesień 2013 roku): parestezje i osłabienie kończyn dolnych oraz zaburzenia równowagi. Zobrazowano różnoczasowe ogniska demielinizacyjne w mózgowiu i rdzeniu kręgowym w odcinku szyjnym (MRI) oraz uzyskano analizę wskazującą na wewnątrzprzynową syntezę immunoglobulin (prążki oligoklonalne typu 2). W listopadzie 2013 roku pacjentka rozpoczęła terapię interferonem  $\beta$ -1a w formie cotygodniowych iniekcji domięśniowych. Na opisywanym etapie wynik w skali EDSS wynosił 1 pkt.

W pierwszym roku leczenia nie uzyskano stabilizacji stanu neurologicznego. Odnotowano 3 rzuty choroby – 2 wystąpiły wprawdzie w pierwszym półroczu terapii, ale trzeci miał miejsce po 10 miesiącach. W grudniu 2013 roku chora przez 2 tygodnie odczuwała parestezje stóp (ustąpiły bez glikokortykosteroidoterapii). W lutym 2014 roku nasiliły się zaburzenia równowagi – po glikokortykosteroidoterapii uzyskano poprawę. W październiku 2014 roku odnotowano kolejne zaostrzenie w postaci zaburzeń równowagi i ataktycznego chodu – ponownie z zadowalającą reakcją na leczenie glikokortykosteroidami.

Objawy rzutów ustępowały, ale nie stwierdzano regresji całkowitej. U pacjentki zaczął się utrzymywać atakujący wózek chodu. Był to deficyt dyskretny, ale zauważalny i oczywiście wskazujący na nieskuteczność leczenia (EDSS – 3 pkt). Dodatkowo kontrolne badanie MRI głowy z listopada 2014 roku ujawniło 2 nowe (w porównaniu z badaniem z roku poprzedniego) ogniska demielinizacyjne Gd(+).

Biorąc pod uwagę powyższe dane, zakwalifikowano chora do leczenia natalizumabem w programie lekowym II linii. Terapię rozpoczęto w grudniu 2014 roku. W pierwszych 12 miesiącach stosowania natalizumabu nie odnotowano żadnego zaostrzenia SM, dodatkowo poprawiła się sprawność motoryczna pacjentki: deficyt neurologiczny uległ regresji, poza dyskretnymi zaburzeniami równowagi w próbie Romberga (EDSS – 1,5 pkt).

Badanie MRI mózgowia wykonane w odstępie rocznym (listopad 2015 roku) nie wykazało aktywności choroby. Przez następne lata terapii natalizumabem do chwili obecnej nie odnotowano u omawianej pacjentki żadnej aktywności SM. Chora praktycznie nie odczuwa dolegliwości związanych z chorobą (EDSS – 1 pkt). Uzyskano stan NEDA 3, czyli brak rzutów, brak progresji niesprawności i brak aktywności radiologicznej.

W opisanej sytuacji klinicznej – niemal idealnej – jest jeden problem, który mógł i nadal może zaburzyć efekty leczenia. Mowa tu o mianie anti-JCV Ab. Gdy chora rozpoczęła terapię, nie wykryto anti-JCV Ab, ale dokładnie po 2 latach leczenia natalizumabem (listopad 2016 roku) uzyskano wynik dodatni – indeks 1,94.

Pacjentka nie miała wątpliwości co do zasadności kontynuowania terapii. Jak wspomniano wcześniej, stabilność kliniczna i rezonansowa nie została zaburzona do chwili obecnej. Kontrolne oceny indeksu anti-JCV Ab nie wykazują zaś tendencji wzrostowej – aktualne miano wynosi 1,61 (w 2018 i 2019 roku wartości indeksu nie przekraczały 1,5, a jeden z pomiarów dał nawet wynik negatywny).

Terapia natalizumabem trwa u omawianej pacjentki od ponad 7 lat. Z jednej strony leczenie to jest, zgodnie z przyjętymi zasadami oceny, obarczone istotnym ryzykiem PML (McGuigan *et al.*, 2016), ale z drugiej – wysoce skuteczne i prowadzone z uwzględnieniem systematycznej kontroli stanu neurologicznego. Doskonała współpraca z pacjentką i pełne zrozumienie problemu dodatkowo ułatwiają wypracowanie schematu kontroli i monitorowania ewentualnych niepokojących symptomów.

Analizując całość danych, warto podkreślić, że ryzyko niepożądanych zdarzeń towarzyszy wielu terapiom przewlekłym i w miarę możliwości należy je minimalizować. Jednak ryzyko działań niepożądanych nie powinno być przyczyną odmowy skutecznego leczenia w sytuacji, gdy analiza dynamiki choroby podstawowej wskazuje na równie duże ryzyko szybkiego rozwoju niesprawności.

Dotychczasowa obserwacja chorych (nie tylko omawianej pacjentki) wskazuje, że są oni gotowi podjąć ryzyko związane z terapią, jeżeli w zamian uzyskują satysfakcjonujący komfort życia pomimo choroby przewlekłej.

## Przypadek nr 9

Celem opisu jest prezentacja 47-letniej pacjentki z dużą aktywnością choroby bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania, u której terapia natalizumabem w Katedrze i Klinice Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, prowadzona przez ponad 8 lat, pozwoliła ustabilizować stan kliniczny.

U chorej w pierwszym roku po zachorowaniu na SM wystąpiły 2 rzuty z objawami ruchowymi i mózdkowymi, co uznawane jest za czynnik niekorzystny rokowniczo, także w odniesieniu do ryzyka konwersji do postaci wtórnie postępującej (*secondary progressive SM*, SPSM). Zastosowanie terapii o wysokiej skuteczności, takiej jak leczenie natalizumabem, nie było możliwe w momencie rozpoznania choroby ze względu na brak refundacji leku w Polsce.

Pierwsze objawy w postaci zaburzeń równowagi i zaburzeń chodu wystąpiły w 2010 roku, gdy pacjentka miała 38 lat. Kolejny rzut – niedowład kończyn – odnotowano również w roku 2010. Po drugim rzucie i wykonaniu badań diagnostycznych ustalono rozpoznanie SM. W badaniu MRI głowy opisano liczne, rozsiane, aktywne zmiany demielinizacyjne, co także uznawane jest za niekorzystny czynnik rokowniczy. Stan neurologiczny chorej w skali EDSS oceniano wówczas na 2 pkt. Włączono leczenie immunomodulujące – interferon  $\beta$ -1b. W pierwszych 2 latach terapii interferonem nie występowały rzuty, pacjentka dobrze tolerowała leczenie, nie obserwowano objawów niepożądanych. W badaniu MRI głowy wykonanym po drugim roku terapii stwierdzono 2 nowe zmiany w sekwencji T2, bez cech aktywności. W trzecim roku leczenia wystąpiły 2 zaostrzenia choroby, wymagające glikokortykosteroidoterapii. W trakcie następnego bilansu rocznego stan neurologiczny pacjentki oceniono na 4 pkt w skali EDSS, a w kontrolnym MRI głowy uwidoczniło nowe zmiany demielinizacyjne z cechami aktywności – Gd(+). Chora spełniła kryteria kwalifikacji do leczenia II linii po niepowodzeniu terapii I-liniowej. Nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania natalizumabu, w surowicy krwi nie wykryto anti-JCV Ab. Terapię natalizumabem rozpoczęto w październiku 2013 roku. Do marca 2022 roku podano łącznie 100 dawek leku. W trakcie terapii natalizumabem stan chorej pozostaje stabilny, nie obserwujemy rzutów ani progresji klinicznej (EDSS wciąż na poziomie 4 pkt). W kontrolnych badaniach MRI głowy, wykonywanych co 12 miesięcy, w 2016 roku opisano 3 nowe zmiany w sekwencji T2, Gd(-). W kolejnych latach obraz MRI głowy był i jest stabilny, nie pojawiły się nowe zmiany demielinizacyjne, nie stwierdzono też zmian aktywnych. W regularnie powtarzanych badaniach krwi nie wykryto anti-JCV Ab. Chora bardzo dobrze toleruje leczenie – nie występowały istotne działania niepożądane, nawracające infekcje ani odchylenia w badaniach laboratoryjnych. Współpraca z pacjentką przebiega bardzo dobrze, chora regularnie zgłasza się na podania leku, unika przesuwania terminów, wykonuje zalecane badania kontrolne. Doświadczenia związane z terapią natalizumabem prowadzoną u chorej z RRSM z cechami dużej aktywności choroby potwierdzają długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

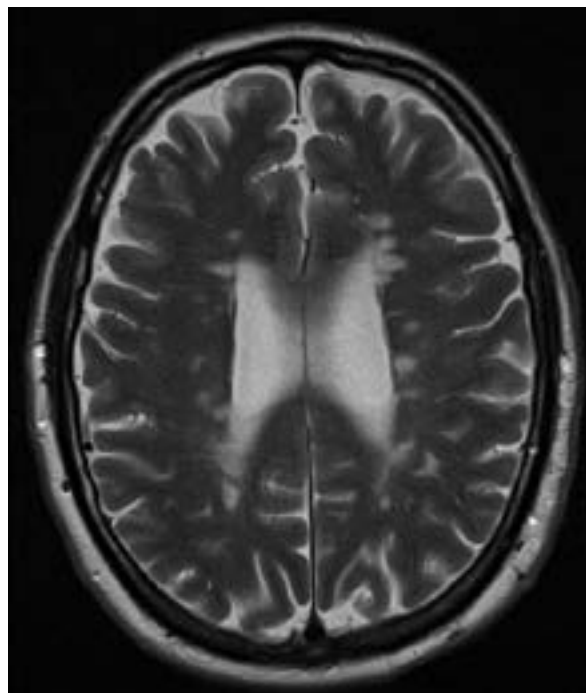
Dzięki terapii uzyskano brak aktywności rzutowej, niemal całkowity brak aktywności radiologicznej, a co najważniejsze z perspektywy wieloletniego przebiegu choroby – brak progresji klinicznej niepełnosprawności. Rezultaty leczenia pacjentki są zgodne z opublikowanymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej – wynikami 10-letniej obserwacji chorych w badaniu TOP (Tysabri Observational Program; NCT00493298) (Butzkueven *et al.*, 2020). Wysoka skuteczność w hamowaniu aktywności SM utrzymuje się przez kolejne lata terapii. Możliwość wcześniejszego zastosowania natalizumabu u prezentowanej chorej stwarzała szansę na szybsze zahamowanie aktywności rzutowej i radiologicznej oraz na zapobieżenie progresji niepełnosprawności. W opisanym przypadku natalizumab okazał się skuteczny i bezpieczny, podano 100 dawek leku bez działań niepożądanych.

### Przypadek nr 10

Pacjent lat 50, leczony natalizumabem od 20 lat w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pracownik administracyjny uniwersytetu. W wywiadach: pęcherz neurogenny, rozrost gruczołu krokowego, nadciśnienie tętnicze. Pierwsze objawy RRSM pod postacią drętwienia kończyn dolnych i osłabienia lewej kończyny dolnej pojawiły się w 28. roku życia (EDSS – 2 pkt). Chory był wówczas hospitalizowany, a objawy ustąpiły bez leczenia. W wykonanym MRI mózgowia z kontrastem stwierdzono drobne ogniska demielinizacyjne zlokalizowane okołokomorowo w obu półkulach mózgu, z których 1 uległa wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego.

W kolejnych 2 latach pacjent przeżył 4 rzuty choroby (z największym pogłębieniem deficytu neurologicznego do EDSS 3,5 pkt), wszystkie skutecznie leczone metyloprednizolonem. W wykonanym wtedy MRI mózgowia opisano mnogie ogniska demielinizacyjne zlokalizowane nadnamiotowo o cechach wzmocnienia pokontrastowego (wyraźna progresja choroby i co najmniej 5–6 ognisk aktywnych).

Choremu zaproponowano udział w badaniu klinicznym z natalizumabem: początkowo w badaniu AFFIRM (Polman *et al.*, 2006), a następnie w badaniu STRATA (O'Connor *et al.*, 2014). Tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych pozostawały w normie. Co istotne, nie odnotowywano rzutów choroby ani narastania niepełnosprawności, także obraz MRI był stabilny. Po zakończeniu udziału w badaniu klinicznym pacjent kontynuował terapię natalizumabem w ramach programu lekowego NFZ II linii. Dotychczas otrzymał 221 wlewów natalizumabu. W trakcie wieloletniego leczenia utrzymywała się skuteczność terapii, zarówno kliniczna, jak i radiologiczna. U chorego od ponad 10 lat stwierdza się dodatni indeks anti-JCV Ab, wynoszący: w roku 2013 – 3,69, w 2016 – 3,62, w 2019 – 4,85, a w 2022 – 4,60. Trzeba podkreślić, że pacjent pozostaje w grupie podwyższonego ryzyka PML. Prowadzona jest cykliczna ocena bezpieczeństwa leczenia wraz z kontrolnymi badaniami MRI (w sekwencjach T1, T2, DWI) oraz cykliczna kontrola indeksu



Ryc. 2. Obraz MRI u chorego z RRSM, sekwencja T2. Pacjent od 20 lat leczony natalizumabem. W MRI widoczne typowe rozszlane zmiany o lokalizacji okołokomorowej; nie stwierdzono zmian Gd(+) w sekwencji T1 z kontrastem; uwagę zwraca niewielkiego stopnia zanik mózgu [przypadek nr 10]

anti-JCV Ab. Ostatnie badanie MRI mózgowia z maja 2022 roku nie wykazało progresji, aktywności choroby ani cech radiologicznych sugerujących PML (ryc. 2). Z uwagi na długi okres leczenia i wysoki indeks anti-JCV Ab terapia prowadzona jest zgodnie z algorytmem EID, infuzje odbywają się co 6 tygodni (Clerico *et al.*, 2020).

Przedstawiona sytuacja kliniczna to ważny przyczynek do dyskusji na temat wskazań do wieloletniej immunoterapii SM z zastosowaniem natalizumabu. Leczenie to, mimo że trwa już od 20 lat, nadal jest skuteczne i bezpieczne. W niedawno opublikowanym doniesieniu z ośrodków w Bukareszcie i Kluż-Napoce (Davidescu *et al.*, 2022) zaprezentowano doświadczenia związane z długim leczeniem natalizumabem. Chorzy otrzymali  $45,58 \pm 2,74$  wlewu, a tolerancja i skuteczność terapii były – podobnie jak u opisanego wyżej pacjenta – bardzo dobre. Poważne działania niepożądane należały do rzadkości (3%), PML nie stwierdzono u żadnego chorego.

### Przypadek nr 11

Pacjentka lat 38, w listopadzie 2003 roku przyjęta do Centrum Medycznego HCP w Poznaniu z powodu pierwszego w życiu napadu padaczkowego. Wykonane wówczas badanie MRI mózgowia wykazało aktywny proces demielinizacyjny. We wrześniu 2004 roku chora ponownie trafiła do szpitala – tym razem Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu – z zapaleniem nerwu wzrokowego prawego. Postawiono diagnozę SM. W wywiadzie pacjentka podała

alergię pod postacią alergicznego nieżytu nosa, rozpoznaną w 20. roku życia. W latach 2005–2008 w ramach programu lekowego przyjmowała interferon  $\beta$ -1b. Ówczesny program pozwalał na leczenie chorych z SM przez 3 lata.

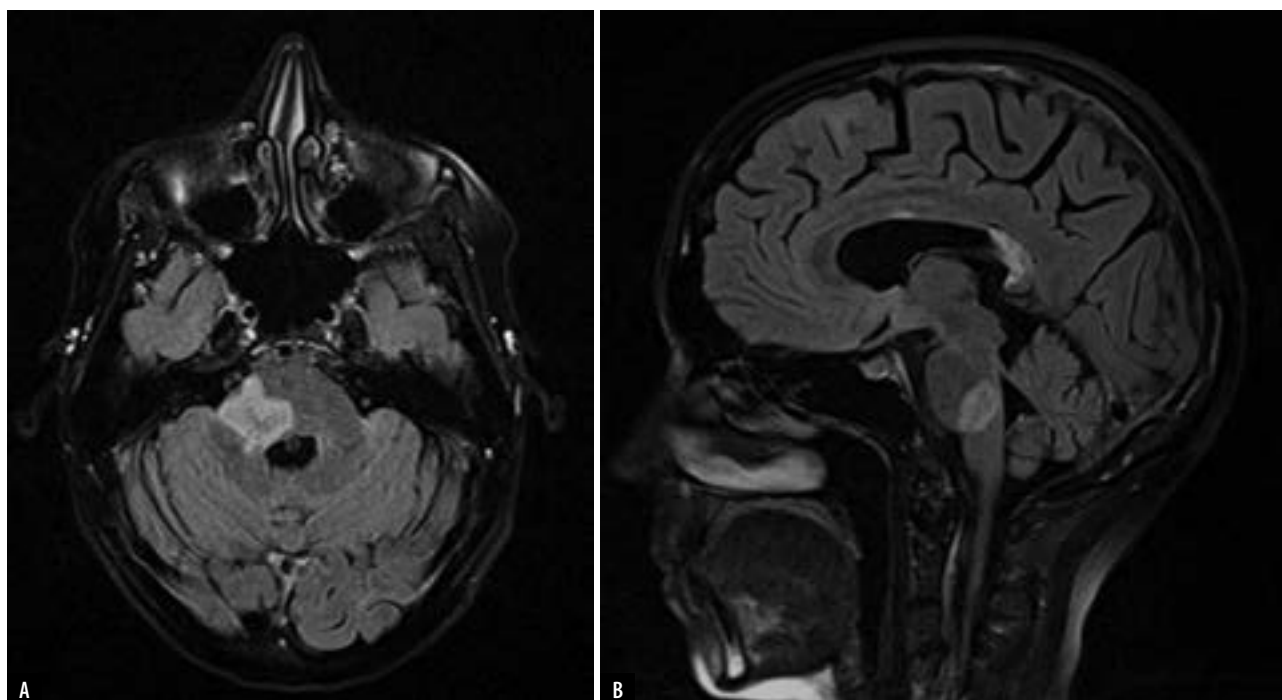
Trzeci rzut choroby wystąpił w lutym 2010 roku, pod postacią niezdolności prawej kończyny górnej. Od roku 2010 do czerwca 2015 pacjentka była leczona w badaniu klinicznym agonistą receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P1; ponesimod/ACT-128800). W badaniu neurologicznym z czerwca 2015 roku EDSS oceniono na 1 pkt. Chora zrezygnowała z udziału w badaniu klinicznym z uwagi na chęć posiadania potomstwa. W końcu sierpnia 2015 roku zgłosiła osłabienie ostrości wzroku oka prawego i nieznaczne osłabienie siły mięśniowej ręki lewej, po kilku dniach pojawiło się podwójne widzenie. Stwierdzono niewielki niedowład lewej ręki i niedowład nerwu odwodzącego po stronie prawej. Przez 5 dni stosowano metyloprednizolon w dawce 1 g *i.v.* Chora została wypisana do domu z niewielkim ograniczeniem odwodzenia oka prawego. Miesiąc później wystąpił kolejny rzut: niedowład obwodowy nerwu twarzowego po stronie prawej, upośledzenie słuchu po stronie prawej, zbaczanie języka w prawo, niedowład umiarkowany lewostronny z zaburzeniami czucia, niezdolność lewych kończyn. Pacjentka przechodziła dystans około 300–400 metrów. EDSS oszacowano na 4,5 pkt. Z uwagi na prawostronny niedowład obwodowy nerwu VII chora była leczona przez laryngologa deksametazonem podawanym w okolicę otworu rylcowo-sutkowego, równoległe przeszła kurację metyloprednizolonem. Badanie MRI uwidocznili nowe ogniska demielinizacyjne, ognisko w moście i rdzeniu przedłużonym oraz prawym konarze środkowym mózgu po stronie prawej o wymiarach poprzecznych 20 × 16 mm (ryc. 3 A, B). W ciągu

kilkunastu dni objawy częściowo się wycofały. Wynik w skali EDSS po rzucie wynosił 2,5 pkt (niewielki niedowład nerwu VII po stronie prawej, niewielki niedosłuch prawostronny i męczliwość lewej kończyny dolnej). Wykonano badanie anti-JCV Ab, które dało wynik negatywny, i zakwalifikowano pacjentkę do leczenia natalizumabem.

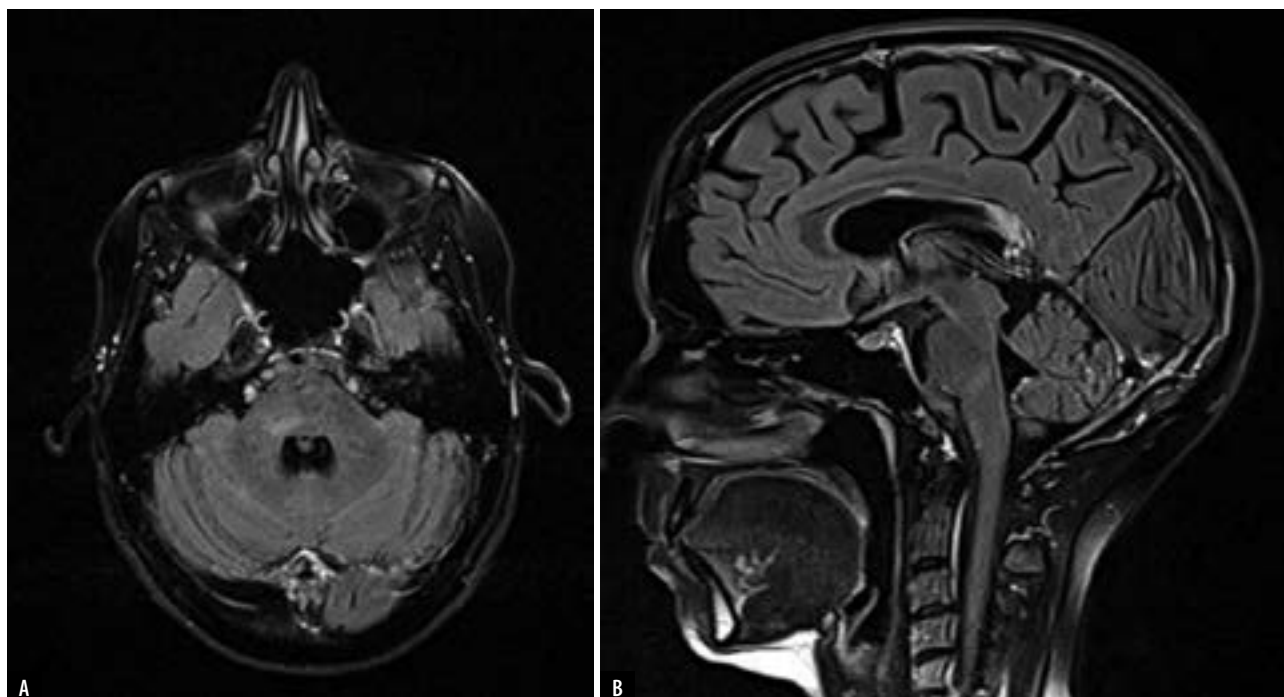
Pierwsze podanie natalizumabu nastąpiło 28 października 2015 roku. Odtąd pacjentka regularnie przyjmuje lek, podczas terapii nie zaobserwowano objawów niepożądanych. Kontrolne badanie MRI głowy w porównaniu z badaniem z 2015 roku wykazało zmniejszenie opisywanego ogniska w moście i rdzeniu przedłużonym oraz jego mniej intensywny sygnał (ryc. 4 A, B). Indeks anti-JCV Ab nadal jest negatywny.

W badaniu neurologicznym stwierdza się jedynie wygórowane odruchy ścięgniste bez objawów patologicznych z kończyn górnych i dolnych oraz śladowe drżenie zamiarowe – EDSS 1,5 pkt. Po ponad 6 latach leczenia uzyskano stabilizację kliniczną i radiologiczną. Ponieważ pacjentka doznała bardzo ciężkiego rzutu po uprzednim odstawieniu leku, leczenie musi być cały czas kontynuowane, a uzyskana stabilizacja choroby i osiągnięcie parametru NEDA 3 wskazuje na właściwy dobór leku w tym przypadku.

Od jesieni 2020 roku w programie lekowym istnieje zapis o konieczności stosowania antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym – zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Nowa ChPL natalizumabu z 2022 roku dopuszcza stosowanie leku w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby, w szczególności u pacjentek z bardzo aktywnym SM (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*). W czasie ciąży zalecane jest wydłużenie odstępu między dawkami średnio do 6 tygodni i zakończenie



Ryc. 3. A, B. Obraz MRI głowy z 20 września 2015 roku – nowe ognisko korelujące z objawami w trakcie rzutu [przypadek nr 11]



Ryc. 4. A, B. Obraz MRI głowy z 3 października 2017 roku – znaczna regresja ogniska demielinizacyjnego [przypadek nr 11]

leczenia przed 34. tygodniem, aby uniknąć powikłań hematologicznych u dziecka (Zakrzewska-Pniewska, 2020). Powrót do leczenia natalizumabem powinien nastąpić jak najszybciej po porodzie (Zakrzewska-Pniewska, 2020). Nowy zapis w programie lekowym i ChPL natalizumabu pozwala pacjentce na powrót do planów prokreacyjnych.

### Przypadek nr 12

Poniższy opis przypadku przedstawia korzyści odniesione przez pacjentkę z SM, u której w ramach programu lekowego II linii wdrożono leczenie natalizumabem. Chora spełniała kryteria włączenia do programu ze względu na szybko rozwijającą się, ciężką postać SM [co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia glikokortykosteroidami i powodujące niesprawność oraz zmiany w badaniu MRI: >1 nowa zmiana Gd(+) lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2].

Prezentowana pacjentka, obecnie 42-letnia, rozpoczęła leczenie natalizumabem w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 10 lipca 2014 roku. Pierwsze objawy sugerujące SM (zaburzenia widzenia i mowy, niedowład prawostronny znacznego stopnia z zaburzeniami czucia powierzchniowego) wystąpiły w lipcu 1998 roku, tuż przed ukończeniem przez chorą 18. roku życia. Pacjentka była wtedy hospitalizowana w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Badanie MRI głowy, wykonane dopiero w grudniu 1998 roku, uwidocznilo zmiany o prawdopodobnym demielinizacyjnym charakterze. W marcu 1999 roku ponownie wystąpiły objawy prawostronnego niedowładu – postawiono diagnozę RRSM i rozpoczęto leczenie interferonem  $\beta$ -1a *i.m.* Chora kontynuowała leczenie z przerwami, uwarunkowanymi ograniczonym wówczas dostępem do leków na SM.

Kolejne zaostrzenia choroby miały miejsce w grudniu 2002 roku (niedowład lewostronny), w lutym 2003 roku (pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego prawego) i w marcu 2003 roku (pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego lewego). Każdy z rzutów leczony był glikokortykosteroidami w warunkach szpitalnych. Pacjentka nadal przyjmowała interferon  $\beta$ -1a *i.m.* W lipcu 2004 roku doszło do następnego zaostrzenia – niedowładu lewostronnego z objawami ataksji mózdkowej – również leczonego glikokortykosteroidami. Ze względu na planowaną ciążę pacjentka przerwała terapię i w grudniu 2004 roku przeżyła rzut pod postacią niedowładu czterokończynowego z ataksją i zaburzeniami widzenia. Mimo tak aktywnego przebiegu choroby zaszła w ciążę i we wrześniu 2005 roku urodziła zdrowe dziecko.

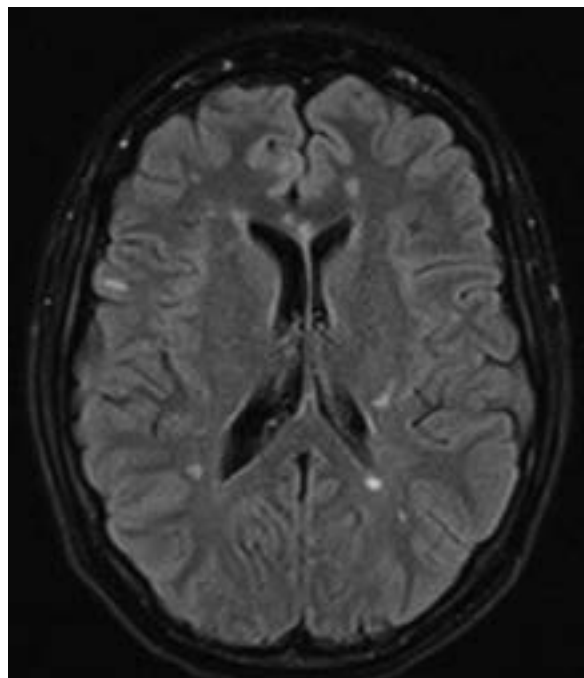
W marcu 2006 roku pacjentka rozpoczęła leczenie interferonem  $\beta$ -1b. Podczas terapii występowały łagodne zaostrzenia, niewymagające hospitalizacji i dożylniej steroidoterapii. W październiku 2010 roku chora została zakwalifikowana do udziału w badaniu klinicznym z modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu. Stan neurologiczny pacjentki był stabilny – poruszała się samodzielnie, nie prezentowała większych deficytów neurologicznych. W listopadzie 2013 roku badanie nagle zakończono i chora pozostała bez leczenia. W marcu 2014 roku stwierdzono niewielkie zaostrzenie (lezione glikokortykosteroidami doustnie), a w maju 2014 roku – ciężki rzut choroby (leczony glikokortykosteroidami i plazmaferezami). W badaniu przedmiotowym dominowało porażenie kończyn dolnych z ciętymi zaburzeniami czucia od Th2 i zaburzeniami zwieraczy (EDSS – 8 pkt). W MRI głowy uwidoczniono liczne zlewające się ogniska demielinizacyjne, a wśród nich – co najmniej 8 zmian Gd(+). Badanie MRI odcinka szyjnego i piersiowego pokazało liczne

zmiany śródrzeniowe w obu odcinkach, Gd(+). Pod koniec czerwca 2014 roku, po niewielkiej poprawie stanu neurologicznego, wystąpił rzut z nasileniem niedowładu kończyn dolnych. Po glikokortykosteroidoterapii chora została wypisana do domu z EDSS 8 pkt. Już podczas hospitalizacji zdecydowano o włączeniu leczenia natalizumabem w ramach programu lekowego II linii ze względu na szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby. Pacjentka spełniała zarówno kliniczne, jak i rezonansowe kryteria włączenia, nie stwierdzono u niej anti-JCV Ab, wykonano także inne badania wymagane w programie lekowym. W lipcu 2014 roku chora rozpoczęła terapię. W chwili rozpoczęcia leczenia natalizumabem pacjentka – z powodu znacznego spastycznego niedowładu kończyn dolnych (EDSS – 7 pkt) – poruszała się na wózku inwalidzkim. Po kilku miesiącach stan chorej poprawił się na tyle, że poruszała się za pomocą balkonika (EDSS – 6,5 pkt). Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych leczenia. Pod koniec pierwszego roku terapii pacjentka przechodziła 100 metrów bez asysty (EDSS – 5,5 pkt). Do grudnia 2021 roku leczona była w ośrodku autorki (A.W.). Badania MRI głowy, zgodnie z wymogami programu lekowego wykonywane co roku, nie wykazywały cech progresji ani aktywności choroby. W 2017 roku obserwowano przejściowy wzrost poziomu enzymów wątrobowych, związany prawdopodobnie ze stosowaniem antybiotyków. W sierpniu 2018 roku otrzymano dodatni wynik anti-JCV Ab (indeks 0,3), który w kolejnych badaniach utrzymywał się na zbliżonym poziomie. Stan neurologiczny pacjentki pozostawał stabilny (EDSS – 5,5 pkt), nie występowały rzuty choroby. Na własną prośbę, motywowaną kłopotami z dojazdem, chora została przekazana do ośrodka równie doświadczonego w terapii SM, ale bliższego miejscu zamieszkania, z zaleceniem kontynuacji leczenia natalizumabem.

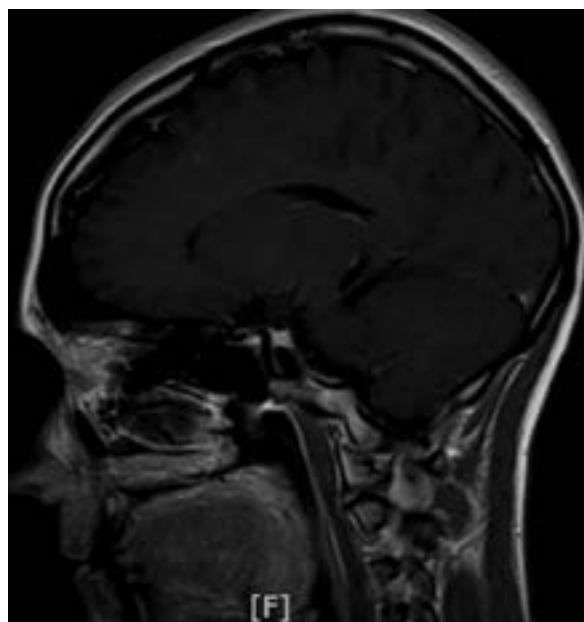
### Przypadek nr 13

Pacjentka lat 23, w maju 2019 roku hospitalizowana w Szpitalu im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku z powodu pogorszenia ostrości widzenia w oku prawym z towarzyszącymi bólami okolicy oczodołu prawego i zaburzeniami czucia powierzchniowego w obrębie kończyn dolnych oraz zaburzeniami zwieraczy o typie parć nagłych.

W badaniu neurologicznym stwierdzono obniżenie ostrości wzroku oka prawego (OP) [ostrość wzroku (*visus oculi dextri*, VOD) – 0,8], zespół zaburzeń czucia w postaci sznurowych zaburzeń czucia powierzchniowego od poziomu Th12, obustronne objawy piramidowe; EDSS – 2,5 pkt. W badaniu okulistycznym obserwowano osłabienie ostrości wzroku OP – 0,8 i desaturację barw OP. Przeprowadzono badanie OCT/RNFL (*optical coherence tomography/retinal nerve fiber layer* – optyczna koherentna tomografia/badanie warstwy włókien nerwowych siatkówki) – wynik w normie. Wsunięto podejrzenie pozagąłkowego zapalenia nerwu II. W trakcie pobytu na oddziale wykonano MRI głowy i kręgosłupa szyjnego, w których stwierdzono bardzo liczne zmiany demielinizacyjne, niektóre Gd(+) (ryc. 5, 6).

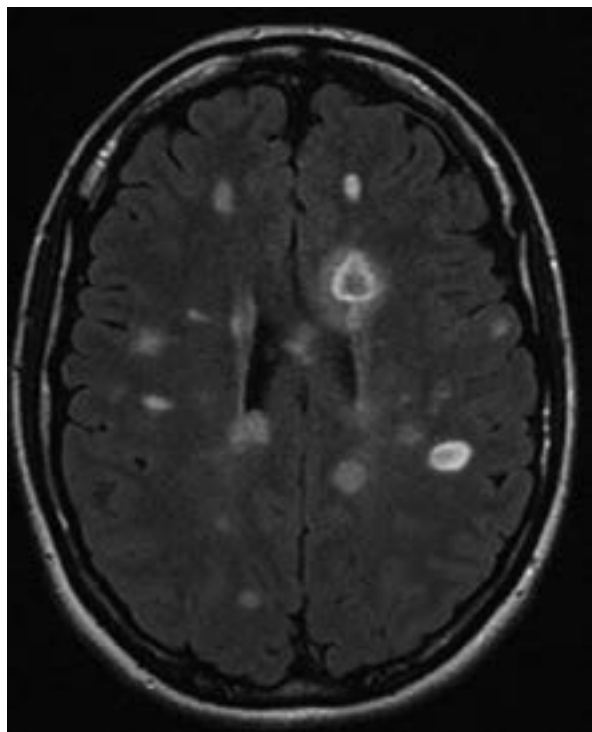


Ryc. 5. MRI mózgowia, sekwencja T2/FLAIR, maj 2019 roku – dość liczne zmiany demielinizacyjne w lokalizacji przykomorowej, podkorowej, w ciele modzelowatym; obecne także zmiany korowe [przypadek nr 13]

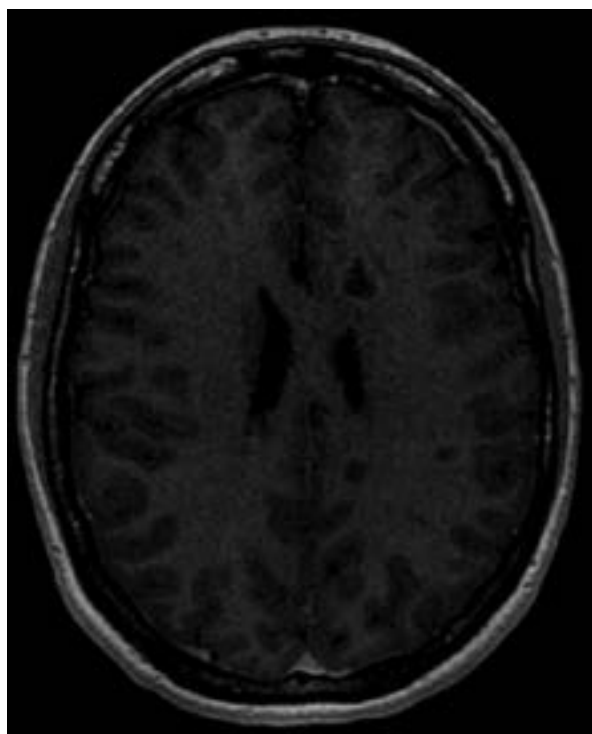


Ryc. 6. Obraz MRI mózgowia, sekwencja T1+CM, maj 2019 roku – nieliczne zmiany Gd(+) [przypadek nr 13]

W badaniu PMR pleocytoza ( $13/\text{mm}^3$ ) z przewagą komórek jednojądrzastych (92,3%), obecne prążki oligoklonalne typu 3. W badaniu VEP uszkodzenie demielinizacyjne drogi wzrokowej po stronie prawej. Obraz kliniczny i wyniki badań przemawiały za rozpoznaniem pierwszego rzutu RRSM – chora spełniała kryteria McDonald'a z 2017 roku (Thompson *et al.*, 2018). Zastosowano leczenie metyloprednizolonem



Ryc. 7. Obraz MRI mózgowia, sekwencja T2/FLAIR, lipiec 2019 roku – bardzo liczne nowe zmiany demielinizacyjne w porównaniu z badaniem wyjściowym [przypadek nr 13]



Ryc. 8. Obraz MRI mózgowia, sekwencja T1+CM, lipiec 2019 roku – zmiany obrączkowe Gd(+) [przypadek nr 13]

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia fumaranem dime-tylu, zgodnie z wytycznymi programu NFZ I linii (B.29). Pierwszą dawkę leku chora przyjęła w czerwcu 2019 roku. W lipcu 2019 roku wystąpił drugi rzut SM – ponowne obniżenie ostrości wzroku OP, osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych i zaburzenia równowagi. Przy przyjęciu do Oddziału Neurologicznego stwierdzono: obniżenie ostrości widzenia OP (VOD: 0,8; *visus oculi sinistri*, VOS – ostrość wzroku oka lewego: 1,0), zespół piramidowy w postaci nie-dużego stopnia niedowładu kończyn dolnych, elementy zespołu mózdkowego w postaci chwiejności w próbie Romberga; EDSS – 3,5 pkt. W MRI głowy wykazano progresję zmian demielinizacyjnych – pojawiły się nowe ogniska, część Gd(+) (ryc. 7, 8). Tak jak poprzednio podano metyloprednizolon w dawce 5000 mg/kurację, nie uzyskano jednak istotnej poprawy stanu klinicznego. W dniu wypisu wynik w skali EDSS wynosił nadal 3,5 pkt.

Biorąc pod uwagę przebieg choroby (2 ciężkie rzuty w ciągu roku) oraz wyniki badań radiologicznych z nowymi zmianami w sekwencji T2/FLAIR i utrzymującymi się ogniskami Gd(+), zdecydowano o zastosowaniu leczenia indukcyjnego w ramach programu II linii. Pacjentka spełniała kryteria rozpoznania RES SM, a wynik badania anti-JCV Ab był negatywny.

Wobec spełnienia kryteriów programu i braku kryteriów wykluczających we wrześniu 2019 roku rozpoczęto leczenie natalizumabem. Odtąd nie występowały już rzuty choroby, nie obserwowano również działań niepożądanych terapii. Stan pacjentki systematycznie się poprawiał, obecnie wynik w EDSS wynosi 1,5 pkt.

\*\*\*

Opisane postępowanie jest zgodne z przyjętym algorytmem leczenia indukcyjnego, które ma na celu szybkie ograniczenie postępu nieodwracalnego uszkodzenia OUN, opóźnienie transformacji do SPSM oraz uzyskanie długotrwałej remisji u osób z wysoką aktywnością kliniczną i radiologiczną choroby od chwili rozpoznania. Biorąc pod uwagę aktywność SM u prezentowanej chorej, należałoby zastanowić się nad włączeniem leczenia indukcyjnego już po pierwszym rzucie, co jednak jest niemożliwe w ramach obecnego programu lekowego. Kontynuowanie leczenia fumaranem dime-tylu, by zgodnie z zasadami programu dokonać oceny skuteczności po następnych kilku miesiącach, byłoby dla pacjentki niekorzystne. W przypadku leczenia indukcyjnego trzeba dokładnie rozważyć korzyści i możliwe skutki uboczne, wnikliwie obserwować efekty i odpowiednio szybko reagować w razie efektów niesatysfakcjonujących. DMT powinno się zawsze dobierać indywidualnie do potrzeb pacjenta.

### Przypadek nr 14

Czterdziestopięcioletnia obecnie chora, od 2014 roku leczona w KMK Clinical w Katowicach, wcześniej w Klinice Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego w Katowicach. Pierwsze objawy SM pod postacią pozagałkowego

w łącznej dawce 5000 mg. Uzyskano ustąpienie zaburzeń ostrości wzroku OP i zaburzeń czucia, utrzymywały się natomiast objawy piramidowe (EDSS – 1 pkt).



zapalenia nerwu wzrokowego lewego wystąpiły u pacjentki – wówczas 12-letniej – w 1989 roku. Chora była hospitalizowana w Oddziale Okulistyki, w badaniu neurologicznym nie stwierdzono odchyień, nie wykonano badania obrazowego głowy.

Po 12 latach, w 2001 roku, pojawiły się objawy kolejnego rzutu: zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz parestezje i zaburzenia czucia powierzchniowego kończyn prawych. Wynik w skali EDSS w trakcie rzutu wyniósł 3 pkt. Przeprowadzona diagnostyka pozwoliła na ustalenie rozpoznania SM. W MRI głowy stwierdzono liczne ogniska demielinizacyjne zlokalizowane nad- i podnamiotowo, bez zmian aktywnych. Po glikokortykosteroidoterapii uzyskano całkowite ustąpienie objawów.

W 2001 roku włączono DMT – terapię natalizumabem w ramach badania klinicznego AFFIRM (Polman *et al.*, 2006). W Polsce nie było wtedy dostępne leczenie refundowane. U chorej uzyskano stabilizację stanu neurologicznego w postaci braku rzutów, aż do czasu przerwania leczenia w 2006 roku. Powodem przerwania terapii było wycofanie z rynku natalizumabu przez firmę Biogen (w 2005 roku – rozpoznanie jednego potwierdzonego i jednego domniemanego przypadku PML; lek ponownie wprowadzono w 2006 roku). Skutkiem przerwania leczenia było wystąpienie rzutu choroby. Chora zgłaszała osłabienie czucia powierzchniowego lewej połowy twarzy i lewej kończyny górnej – EDSS w trakcie rzutu 3 pkt. Objawy wycofały się po zastosowaniu wlewnów metyloprednizolonu. Ponownie włączono leczenie natalizumabem w ramach badania klinicznego IV fazy STRATA (O'Connor *et al.*, 2014), które kontynuowano do stycznia 2014 roku. Nie stwierdzano klinicznej ani radiologicznej aktywności choroby. Pacjentka nie zgłaszała istotnych działań niepożądanych związanych z terapią. Ze względu na zamknięcie ośrodka prowadzącego badanie i przejście głównego badacza na emeryturę zakończono leczenie natalizumabem. Chorej nie udało się uzyskać kontynuacji terapii w ramach programu lekowego II linii. Dwa miesiące po podaniu ostatniej dawki natalizumabu doszło do rzutu pod postacią lewostronnych zaburzeń czucia, a w MRI głowy w listopadzie 2014 roku stwierdzono 2 aktywne ogniska demielinizacyjne w lewej i prawej półkuli mózgu.

Od grudnia 2014 roku pacjentka jest leczona w ramach programu NFZ, początkowo interferonem  $\beta$ -1a; przy włączeniu do programu wynik w EDSS wyniósł 1,5 pkt. Po 3 latach stosowania interferonu, z uwagi na martwicę w miejscu podania, zmieniono lek na octan glatirameru. Stan neurologiczny pacjentki pozostawał stabilny do 2022 roku, tolerancja leczenia była dobra, a w badaniach laboratoryjnych nie obserwowano istotnych odchyień. W styczniu 2022 roku chora zgłosiła się do poradni z objawami rzutu: zawrotami głowy, zaburzeniami równowagi, diplopią, nudnościami i wymiotami. W badaniu neurologicznym obserwowano oczopląs, zaburzenia gałkoruchowe i ataksję tułowia (EDSS – 3 pkt). Po podaniu metyloprednizolonu uzyskano ustąpienie dolegliwości, jednak po kilku dniach ponownie

wystąpiły nasilone objawy rzutu, z niewielką reakcją na kolejne dawki glikokortykosteroidów. W MRI mózgowia zobrazowano nowe ognisko demielinizacyjne w lewym dolnym konarze mózdzku. W związku z wystąpieniem rzutu podjęto decyzję o zmianie leczenia na fumaran dimeptylu. Po rzucie wynik w skali EDSS pozostaje na poziomie 2,5 pkt, utrzymują się oczopląs i zaburzenia równowagi.

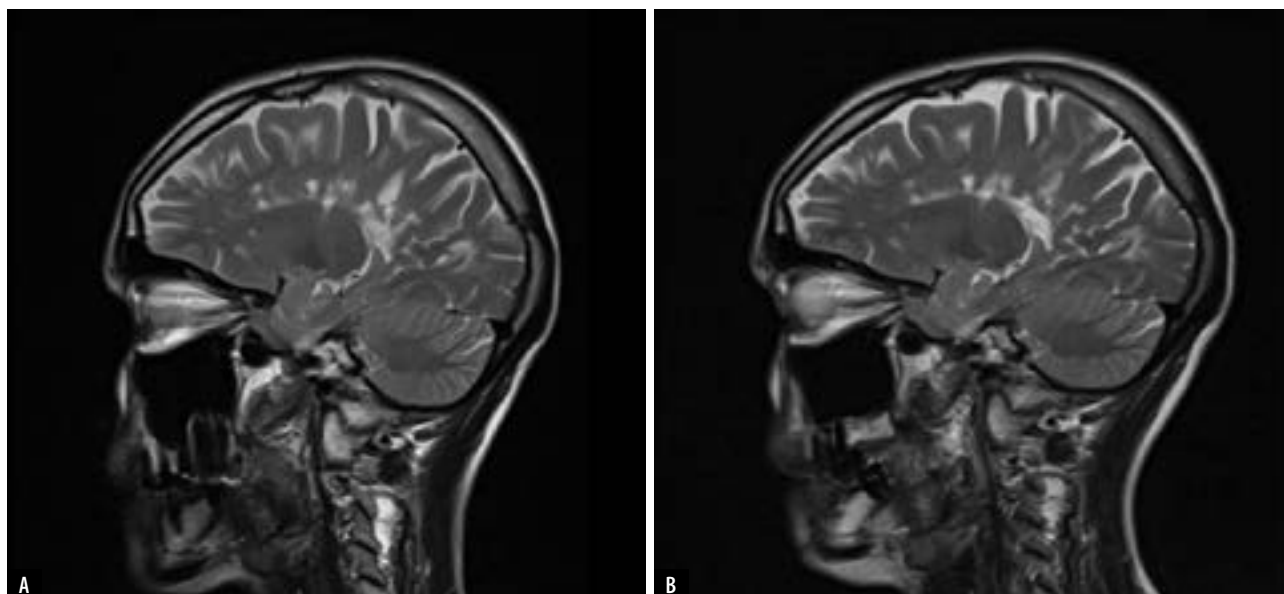
Po 33 latach trwania SM chora ma bardzo niewielkie objawy, chodzi samodzielnie. Mimo że leczenie wysokiej skuteczności zostało włączone stosunkowo późno (po 12 latach od pierwszych objawów), zapewniło pacjentce łagodny przebieg choroby. Z powodu niedoskonałości organizacji leczenia SM w Polsce chora nie mogła kontynuować terapii natalizumabem po zakończeniu badania STRATA (O'Connor *et al.*, 2014). Miała sporo szczęścia, gdyż pomimo zmiany na lek I linii nie doszło do uaktywnienia się choroby – zastosowana deeskalacja terapii okazała się wystarczająco skuteczna. Eksperti European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN) zwracają jednak uwagę, że odstawiając lek o wysokiej skuteczności, należy pomyśleć o włączeniu innego leku o wysokiej skuteczności (Montalban *et al.*, 2018).

### Przypadek nr 15

Pacjentka lat 37, leczona w Szpitalu MSWiA w Poznaniu, po 12 latach terapii natalizumabem, podczas której obserwowano tylko nieznaczny postęp niesprawności, a systematycznie wykonywane badania surowicy krwi nie wykazały obecności anti-JCV Ab.

RRSM rozpoznano w 2007 roku, pierwszym objawem był spastyczny niedowład prawej kończyny dolnej. Po diagnozie zainicjowano terapię immunomodulacyjną interferonem  $\beta$ -1a. Po roku, ze względu na utrzymującą się aktywność choroby, dokonano zmiany – odpowiednio do ówczesnych możliwości terapeutycznych – na interferon  $\beta$ -1b. Mimo to nadal występowały rzuty choroby, których w czasie leczenia interferonami było łącznie 8. Z uwagi na nieskuteczność terapii interferon odstawiono w czerwcu 2009 roku, bez możliwości włączenia alternatywnego leczenia w programie lekowym. Stan kliniczny pacjentki w skali EDSS oceniano wtedy na 2 pkt (spastyczny niedowład połowiczny prawostronny z maksymalnym obniżeniem siły mięśniowej do 3 pkt w skali Lovette'a, obecny objaw Babińskiego po stronie prawej, dysmetria kończyn prawych, dodatnia próba Romberga, osłabienie czucia wibracji dystalnie na kończynach dolnych, chód spastyczny po stronie prawej, bez ograniczenia dystansu chodu).

W marcu 2010 roku, ze względu na dużą aktywność kliniczną SM i progresję zmian rezonansowych, chorą zakwalifikowano do leczenia natalizumabem w ramach badania IV fazy TIMER (A Prospective, Open-label, Non-randomized, Clinical Trial to Determine if Natalizumab Improves Ambulatory Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients; NCT00871780), oceniającego sprawność chodu (Voloshyna *et al.*, 2015).



Ryc. 9. Porównanie obrazów MR (PD+T2 TSE SAG) mózgowia z 2015 roku (po stronie lewej) i z 2021 roku (po stronie prawej) (za zgodą Zakładu Badań Obrazowych Szpitala MSWiA w Poznaniu) [przypadek nr 15]

W początkowych latach terapii natalizumabem stan neurologiczny pacjentki się ustabilizował, pojawiła się tendencja do poprawy wydolności chodu, ustąpiły towarzyszące zaburzenia lękowo-depresyjne.

W lipcu 2013 roku, po kontynuacji terapii natalizumabem w programie post-TIMER, chora została objęta programem lekowym II linii, w którego ramach nadal przyjmowała natalizumab.

Jesienią 2013 roku wystąpił rzut choroby pod postacią niedowładu kończyn dolnych, nasilenia ataksji kończyn dolnych i ataksji chodu oraz zaburzeń mikcji. Stan pacjentki oceniono na 3,5 pkt w skali EDSS.

W latach 2014–2020 nie obserwowano klinicznej ani rezonansowej aktywności choroby, a stopień niesprawności w EDSS utrzymywał się na poziomie 3,5 pkt. W 2021 roku odnotowano pogorszenie wydolności chodu, pogarszającą punktację w EDSS do 4 pkt. Od 2013 roku coroczne badania MRI głowy z podaniem środka kontrastowego nie wykazały obecności nowych ognisk demielinizacyjnych (ryc. 9).

W latach 2010–2022, w okresie dalszego przyjmowania natalizumabu, pacjentka prowadziła aktywne życie osobiste. Nieprzerwanie pracowała zawodowo jako analityk laboratoryjny w ośrodku naukowym, do którego codziennie dojeżdżała kilkanaście kilometrów autem. Obecnie – wobec nowych danych dotyczących bezpieczeństwa zdrowotnego dzieci urodzonych z ciąży, do której doszło w trakcie leczenia natalizumabem – pacjentka wyraża żal związany z niezrealizowanymi planami macierzyńskimi.

\*\*\*

Wieloletnia terapia natalizumabem była u przedstawionej chorej bezpieczna – nie doszło do infekcji wirusem JC, patogenem wywołującym PML. Wszystkie oznaczenia anti-JCV Ab w surowicy krwi, od listopada 2013 do

stycznia 2022 roku, dały wynik negatywny. Należy wnioskować, że pacjentka nie była narażona środowiskowo na infekcję. Brak bowiem doniesień naukowych o istnieniu naturalnej odporności osobniczej w stosunku do wirusa JC, jak ma to miejsce choćby w przypadku genetycznie uwarunkowanej odporności na zakażenie HIV związanej z mutacją genu *CCR5* dla koreceptora na powierzchni limfocytów T pomocniczych.

W ośrodku autora (M.Z.) żaden inny pacjent leczony wieloletnio natalizumabem nie osiągnął tak długiego okresu terapii bez zakażenia wirusem JC.

PML jest najgroźniejszym powikłaniem związanym z leczeniem natalizumabem. Stosowanie algorytmu stratyfikacji ryzyka rozwoju PML zmniejsza zagrożenie i pozwala utrzymać znaczące bezpieczeństwo terapii przez minimum 10 lat (badanie TOP – Butzkueven *et al.*, 2020). Algorytm określa poziom ryzyka na podstawie analizy czynników takich jak: wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, czas trwania terapii natalizumabem, poziom anti-JCV Ab. Umożliwia ściśle monitorowanie pacjentów, a w rezultacie – minimalizację ryzyka PML, przy wysokiej i wieloletniej skuteczności terapii.

## OMÓWIENIE

Na przykładzie natalizumabu można wyraźnie zauważyć, jak istotną rolę w ocenie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia odgrywają dane płynące z praktyki klinicznej. Dwuletnie badanie rejestracyjne AFFIRM nie wykazało istotnych działań niepożądanych (tylko zmęczenie i reakcje alergiczne występowały u chorych leczonych natalizumabem istotnie częściej niż w grupie placebo) (Polman *et al.*, 2006). W 2004 roku lek został dopuszczony przez Agencję Żywności i Leków (US Food and

Drug Administration, FDA) do stosowania w monoterapii u chorych z RRSM. Jednak w 2005 roku natalizumab wycofano z obrotu na skutek stwierdzenia 3 przypadków PML (Rudick *et al.*, 2006). Rok później, po dokładnej analizie stosunku korzyści terapeutycznych do ryzyka PML, preparat został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA) jako lek II-liniowy i ponownie zaakceptowany przez FDA w ramach ściśle nadzorowanego programu lekowego.

W związku z potrzebą oceny długoterminowego bezpieczeństwa terapii natalizumabem w 2007 roku zainicjowano trwające do dziś badanie obserwacyjne TOP (Butzkueven *et al.*, 2020). Pierwszorzędowym punktem końcowym jest bezpieczeństwo terapii natalizumabem, a drugorzędowym – aktywność rzutowa i progresja niepełnosprawności oceniana w skali EDSS. Najnowsza analiza obejmuje 10 lat obserwacji i uwzględniła 6148 pacjentów. W ciągu 10 lat ponad 85% chorych nie doświadczyło poważnych działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym okazały się infekcje, które wystąpiły u 4,1% uczestników. Wskaźniki zapadalności na infekcje oportunistyczne, nowotwory złośliwe i PML były względnie niskie i wynosiły  $\leq 1,02$  na 1000 pacjentolat. Ocenę bezpieczeństwa długoterminowej terapii natalizumabem miały również na celu inne badania obserwacyjne, np. badanie STRATA (O'Connor *et al.*, 2014), które objęło 1094 pacjentów biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających natalizumab. W badaniu STRATA uczestniczyli m.in. chorzy z Polski (patrz przypadki nr 4, 10 i 14). Rezultaty obserwacji były zbieżne z uzyskanymi w trakcie badania TOP.

Gromadzenie na szeroką skalę danych o przypadkach PML wśród pacjentów leczonych natalizumabem pozwoliło na opracowanie algorytmu umożliwiającego stratyfikację ryzyka rozwoju PML związanego z terapią (Ho *et al.*, 2017; McGuigan *et al.*, 2016). Bardzo istotną rolę odegrał też łatwy dostęp ośrodków stosujących natalizumab do oznaczenia anti-JCV Ab na koszt producenta leku w referencyjnym laboratorium (Unilabs w Danii) za pomocą immunoenzymatycznego testu diagnostycznego STRATIFY JCV® DxSelect™. Ustalono, że podwyższone ryzyko rozwoju PML występuje:

- u pacjentów z 3 znanymi czynnikami ryzyka rozwoju PML (obecność anti-JCV Ab, czas terapii natalizumabem  $>2$  lat i wcześniejsze leczenie immunosupresyjne);
- u pacjentów bez wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego z wysokim indeksem anti-JCV Ab leczonych natalizumabem  $>2$  lat.

U chorych seronegatywnych zalecane jest oznaczanie anti-JCV Ab co 6 miesięcy. Natomiast uważa się, że u pacjentów z wyjściowo (przed włączeniem natalizumabu) niskim indeksem przeciwciał nie jest to konieczne przez pierwsze 2 lata terapii, następnie zaś należy wykonywać badanie co 6 miesięcy (McGuigan *et al.*, 2016). Polski program lekowy nakazuje wykonywanie oznaczeń anti-JCV Ab co 6 miesięcy u wszystkich chorych przyjmujących natalizumab, niezależnie od serostatusu i wartości indeksu

przeciwciał. Z dostępnych badań wynika, że wartości indeksu anti-JCV Ab są dość stabilne w czasie. Badanie STRATIFY-2 (JC Virus Antibody Study of Participants With Relapsing Forms of MS Receiving Treatment With Natalizumab; NCT01070836), do którego włączono ponad 10 tysięcy pacjentów (Campagnolo *et al.*, 2016), wykazało, że dla osób z wyjściowym indeksem anti-JCV Ab  $<0,9$  skumulowane prawdopodobieństwo utrzymania wartości indeksu w ciągu 4 lat  $<0,9$  i  $<1,5$  przekraczało 80%. Niemniej jednak w praktyce klinicznej, zwłaszcza w toku wieloletniej terapii, zdarzają się przypadki serokonwersji. Dotyczy to również opisanych pacjentów (przypadki nr 4, 7, 8, 10 i 12). Z kolei u innych chorych (przypadki nr 2, 6 i 9) mimo długiego okresu obserwacji nie odnotowano serokonwersji. Na szczególną uwagę zasługuje pacjent stosujący natalizumab od czasu udziału w badaniu rejestracyjnym AFFIRM pomimo stwierdzanego od ponad 10 lat wysokiego ( $>3,0$ ) miana anti-JCV Ab (przypadek nr 10). Zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*) zastosowano wydłużone odstępy między dawkami leku (schemat EID) oraz wdrożono intensywne monitorowanie za pomocą MRI. U chorego nie wystąpiły dotąd żadne istotne działania niepożądane. Należy podkreślić, że w podobnych sytuacjach zarówno pacjent, jak i jego najbliżsi powinni być informowani o wysokim ryzyku PML. Wprowadzenie zasad stratyfikacji ryzyka PML umożliwiło personalizację leczenia natalizumabem i sprawiło, że liczba infekcji na świecie się ustabilizowała (Giovannoni *et al.*, 2020). Niewątpliwie wpłynęły na to również wyniki przeprowadzonej w USA analizy rejestru TOUCH (TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health). Retrospektywnie porównano ryzyko rozwoju PML u pacjentów seropozytywnych leczonych według standardowego schematu dawkowania (300 mg natalizumabu co 4 tygodnie) z ryzykiem u pacjentów otrzymujących lek rzadziej, czyli w grupie z EID (Ryerson *et al.*, 2019). Okazało się, że wydłużenie odstępu między dawkami do 6 tygodni skutkowało 94-procentową redukcją ryzyka PML, co w 2019 roku doprowadziło do uaktualnienia zapisów ChPL leku (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*). Schemat EID, mający na celu zmniejszenie ryzyka PML, był też stosowany u niektórych pacjentów opisanych w artykule (np. przypadki nr 7 i 10). Na lepsze zrozumienie skuteczności i bezpieczeństwa dawkowania EID pozwalają opublikowane niedawno wyniki badania klinicznego NOVA [A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of EID of Natalizumab (BG00002) in Participants With RRMS Switching From Treatment With Natalizumab SID in Relation to Continued SID Treatment – Followed by Extension Study Comprising SC and IV Natalizumab Administration; NCT03689972] (Foley *et al.*, 2022), oceniającego skuteczność natalizumabu podawanego co 6 tygodni w porównaniu z dawkowaniem co 4 tygodnie.

Spośród 15 opisanych chorych 4 uczestniczyło w którymś z badań klinicznych natalizumabu (przypadki nr 4, 10, 14 i 15). Na początku XXI wieku udział w badaniach był

dla polskich pacjentów szansą na efektywne leczenie, a po wprowadzeniu w 2013 roku programu lekowego II linii umożliwił większości uczestników uzyskanie refundowanej terapii (program lekowy zawierał początkowo zapis, że leczenie refundowane natalizumabem mogą otrzymać chorzy już nim leczeni, o ile terapia została zainicjowana zgodnie z ChPL). Większość pacjentów z badań klinicznych III i IV fazy przed włączeniem do nich spełniała wymagane kryteria – tak jak w przedstawionych przypadkach nr 4, 10 i 15. Znaczny odsetek osób chorujących na RRSM stanowią kobiety w wieku rozrodczym, stąd tak ważnym zagadnieniem jest planowanie rodziny. Temat macierzyństwa przewija się także w opisach naszych pacjentek (przypadki nr 3, 5, 11 i 12). Aktualne zapisy ChPL natalizumabu (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*) oraz programu lekowego (Ministerstwo Zdrowia, Choroby nieonkologiczne, 2022) pozwalają w uzasadnionych przypadkach na kontynuację terapii w trakcie ciąży. Stosowanie natalizumabu do 30.–34. tygodnia ciąży wydaje się stosunkowo bezpieczne (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*; Hellwig *et al.*, 2022). Należy jednak podkreślić, że u ciężarnych lek może być stosowany tylko w razie wyraźnej potrzeby, a jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania natalizumabu, trzeba rozważyć przerwanie terapii.

Piętnastolecie stosowania natalizumabu zbiegło się z okresem pandemii COVID-19. Dotychczasowe doświadczenia pokazują, że pacjenci przyjmujący natalizumab mają zazwyczaj łagodny przebieg infekcji SARS-CoV-2 (Czarnowska *et al.*, 2021a, 2021b), a po szczepieniach przeciwko COVID-19 rozwijają prawidłową odporność poszczepienną (Sormani *et al.*, 2021). Troje pacjentów opisanych w niniejszym artykule (przypadki nr 2, 4 i 6) również łagodnie przeszło infekcję SARS-CoV-2.

Podsumowując: natalizumab wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu RRSM o znacznej aktywności. Co prawda terapia niesie ze sobą pewne ryzyko działań niepożądanych, są one jednak coraz lepiej znane, a ryzyko niektórych (np. PML) nauczyliśmy się minimalizować. Nadzieję na dalszą poprawę jakości życia pacjentów leczonych natalizumabem daje fakt zarejestrowania, na podstawie badań klinicznych DELIVER [Safety Study of Natalizumab to Treat Multiple Sclerosis (MS); NCT00559702] (Plavina *et al.*, 2016) i REFINE [Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (MS); NCT01405820] (Trojano *et al.*, 2021), formy podskórnej leku. Możliwość podskórnego podania preparatu skracza czas przebywania pacjenta w placówce ochrony zdrowia, ułatwia pracę personelowi medycznemu i pozwala na zmniejszenie kosztów leczenia. Obecnie oczekujemy na wprowadzenie formy podskórnej natalizumabu do programu lekowego.

## Konflikt interesów

Alina Kulakowska otrzymała honoraria za wykłady oraz uczestniczyła w konferencjach sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne: Bayer, Teva, Merck, Biogen, Novartis, Roche, Celgene i Janssen-Cilag. Pozostali 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.

## Piśmiennictwo

- Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A *et al.*: Disease-modifying drugs and family planning in people with multiple sclerosis: a consensus narrative review from the Gulf region. *Neurol Ther* 2020; 9: 265–280.
- Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H *et al.*: Tysabri Observational Program (TOP) Investigators: Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 660–668.
- Campagnolo D, Dong Q, Lee L *et al.*: Statistical analysis of PML incidences of natalizumab-treated patients from 2009 to 2016: outcomes after introduction of the Stratify JCV® DxSelect™ antibody assay. *J Neurovirol* 2016; 22: 880–881.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*, 05.2022.
- Ciplea AI, Hellwig K: Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe – commentary. *Mult Scler* 2020; 26: 892–893.
- Clerico M, De Mercanti SF, Signori A *et al.*: Extending the interval of natalizumab dosing: is efficacy preserved? *Neurotherapeutics* 2020; 17: 200–207.
- Czarnowska A, Broła W, Zajkowska O *et al.*: Clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies – the Polish experience. *Neurol Neurochir Pol* 2021a; 55: 212–222.
- Czarnowska A, Kapica-Topczewska K, Zajkowska O *et al.*: Symptoms after COVID-19 infection in individuals with multiple sclerosis in Poland. *J Clin Med* 2021b; 10: 5225.
- Davidescu EI, Odajiu I, Sandu CD *et al.*: Real-world data regarding long-term administration of natalizumab derived from a neurology department along with literature review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2022; 21: 326–334.
- Demortiere S, Rico A, Maarouf A *et al.*: Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 712–718.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ *et al.*: Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; S1474-4422(22)00143-0.
- Foley J, Defer G, Ryerson LZ *et al.*: Primary results of NOVA: a randomised controlled study of the efficacy of 6-week dosing of natalizumab versus continued 4-week treatment for multiple sclerosis. P970; 37<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 13–15, 2021.
- Giovannoni G, Kappos L, Berger J *et al.*: Updated incidence of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and its relationship with natalizumab exposure over time. *Neurology* 2020; 94 (15 Suppl): 2815. Presented at AAN 2020 Virtual Meeting. S54.008.
- Hellwig K, Tokic M, Thiel S *et al.*: Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2144750.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N *et al.*: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–933.

- Landi D: Continuation of natalizumab versus interruption is associated with lower risk of relapses during pregnancy and postpartum in women with MS. ECTRIMS Online Library, 09/13/19; 279583; 338.
- Landi D, Marfia GA: Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe – Yes. *Mult Scler* 2020; 26: 887–889.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
- McGuigan C, Craner M, Guadagno J et al.: Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 117–125.
- Ministerstwo Zdrowia, Choroby nieonkologiczne. 2022. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.
- 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.
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al.: Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014; 83: 78–86.
- Perumal J, Fox RJ, Balabanov R et al.: Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol* 2019; 19: 116.
- Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD et al.: Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 970–979.
- Plavina T, Fox EJ, Lucas N et al.: A randomized trial evaluating various administration routes of natalizumab in multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 1254–1262.
- Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al.: Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 802–812.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al.; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al.; SENTINEL Investigators: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I et al.: Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019; 93: e1452–e1462.
- Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I et al.; CovaXiMS study group on behalf of the Italian Covid-19 Alliance in MS: Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021; 72: 103581.
- Sospedra M, Martin R: Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683–747.
- Stüve O, Cravens PD, Frohman EM et al.: Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009; 72: 396–401.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
- Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM et al.: A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 2240–2253.
- Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M et al.: Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol* 2015; 22: 570–577.
- Yu Y, Schürpf T, Springer TA: How natalizumab binds and antagonizes  $\alpha 4$  integrins. *J Biol Chem* 2013; 288: 32314–32325.
- Zakrzewska-Pniewska B (ed.): Stwardnienie rozlane a planowanie rodziny. Medical Education, Warszawa 2020.
- Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N et al.: Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 1053–1065.