

Otrzymano: 05.12.2023

Zaakceptowano: 14.12.2023

Opublikowano: 28.12.2023

Ewa Krzystanek¹, Waldemar Broła², Marcin Wnuk^{3,4}

Długookresowa skuteczność okrelizumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – opisy przypadków

Long-term efficacy of ocrelizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis – case reports


¹ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

² Zakład Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce, Polska

³ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

⁴ Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Ewa Krzystanek, Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 45–47, 40–635 Katowice, e-mail: ekrzystanek@sum.edu.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0015>

ORCID iDs

1. Ewa Krzystanek <https://orcid.org/0000-0003-4441-3088>

2. Waldemar Broła <https://orcid.org/0000-0002-7955-3454>

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

Streszczenie

Terapia stwardnienia rozsianego, mimo dostępności wielu leków, wciąż pozostaje wyzwaniem. Wprowadzenie okrelizumabu, terapii o wysokiej skuteczności, znacznie poprawiło kontrolę aktywności choroby. W artykule omówiono cztery różne przypadki pacjentów leczonych okrelizumabem, w tym leczenie chorej z nowo rozpoznaną postacią rzutowo-remisyjną, przypadek zmiany leczenia po nieskutecznej terapii I linii oraz dwa przypadki wieloletniej obserwacji pacjentów z postacią pierwotnie postępującą. Opisy wzbogacają obrazy rezonansu magnetycznego, a także wyniki testów oceniających skuteczność leczenia. We wszystkich sytuacjach klinicznych wybór okrelizumabu okazał się optymalnym rozwiązaniem – długoterminowo zahamował kliniczny i radiologiczny postęp choroby, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie, okrelizumab

Abstract

Treatment of patients with multiple sclerosis, despite the availability of many therapies, remains a challenge. The introduction of ocrelizumab, a highly effective therapy, has significantly improved the control of disease activity. The article discusses four different cases of patients treated with ocrelizumab, including one patient with newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis, one case of treatment modification after ineffective first-line therapy, and two cases of long-term follow-up of patients with primary progressive multiple sclerosis. The review of case studies is complemented by magnetic resonance images and the results of tests evaluating treatment effectiveness. In all clinical situations discussed, ocrelizumab proved to be the optimal choice. In addition to inhibiting the clinical and radiological progression of the disease in the long term, it was very well tolerated by patients.

Keywords: multiple sclerosis, treatment, ocrelizumab

WPROWADZENIE

Terapia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM), pomimo dostępności wielu leków, wciąż pozostaje wyzwaniem (Kułakowska *et al.*, 2023). Z kolei leczenie postaci pierwotnie postępującej SM jest dostępne dopiero od niedawna (Montalban *et al.*, 2017). Wydaje się, iż okrelizumab jest dobrą opcją terapeutyczną w obu fenotypach tej przewlekłej choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego.

Współcześnie rejestracja nowej cząsteczki w terapii SM jest możliwa po udowodnieniu jej skuteczności i bezpieczeństwa, a często również przewagi nad dotychczas dostępnymi opcjami leczenia. Tak stało w się przypadku rejestracyjnych badań OPERA i ORATORIO, a także ich łącznie 10-letniej kontynuacji (Arnold *et al.*, 2021; Hauser *et al.*, 2023). Weber i wsp. (2023) pokazali, że okrelizumab nie tylko znakomicie redukuje roczny wskaźnik rzutów i aktywność w rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) głowy, ale również istotnie spowalnia postęp niesprawności. Szacuje się, że obecnie na świecie ponad 300 tys. pacjentów otrzymuje okrelizumab. Świadczy to o dużym zaufaniu do cząsteczki, zarówno lekarzy, jak i pacjentów. Jego podstawą były przede wszystkim wyniki badań klinicznych, ale z czasem również wyniki badań obserwacyjnych z warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym także osobiste doświadczenia lekarzy prowadzących terapię SM. Poniżej zaprezentowano dwa przypadki prowadzenia terapii SM u chorych z postacią rzutowo-remisyjną i dwa chorych z postacią pierwotnie postępującą, na tle zmieniających się w Polsce możliwości w ramach leczenia w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

PRZYPADEK 1

K.K., obecnie 49-letnia kobieta, zamężna, matka trójki dzieci, mieszkająca w dużym mieście, pracownik umysłowy,

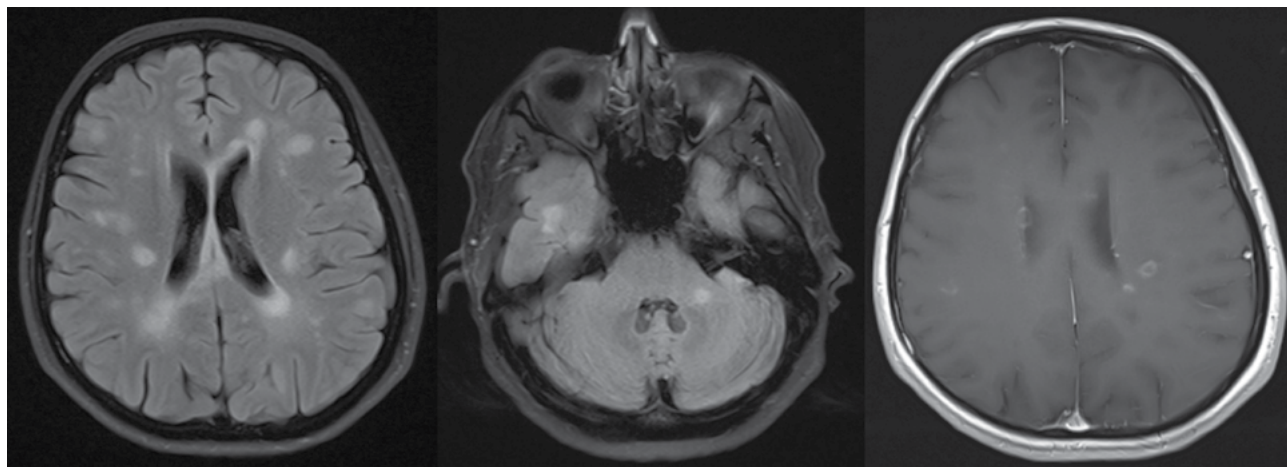
normalnie aktywna zawodowo, chętnie podejmująca różne aktywności fizyczne, szczególnie wędrowanie po górach, bez nałogów.

Po raz pierwszy zgłosiła się do neurologa w maju 2016 roku z powodu bólów pleców w odcinku lędźwiowym, z promieniowaniem do lewego pośladka i opadaniem stopy lewej. Wówczas odnotowano wystąpienie w przeszłości obwodowego porażenia n. VII po stronie prawej i objawy zespołu jelita drażliwego. Badanie MRI odcinka L-S kręgosłupa uwidoczniło przepuklinę jądra miazdżystego na poziomie L4–L5, a ww. dolegliwości całkowicie ustąpiły po kilku tygodniach.

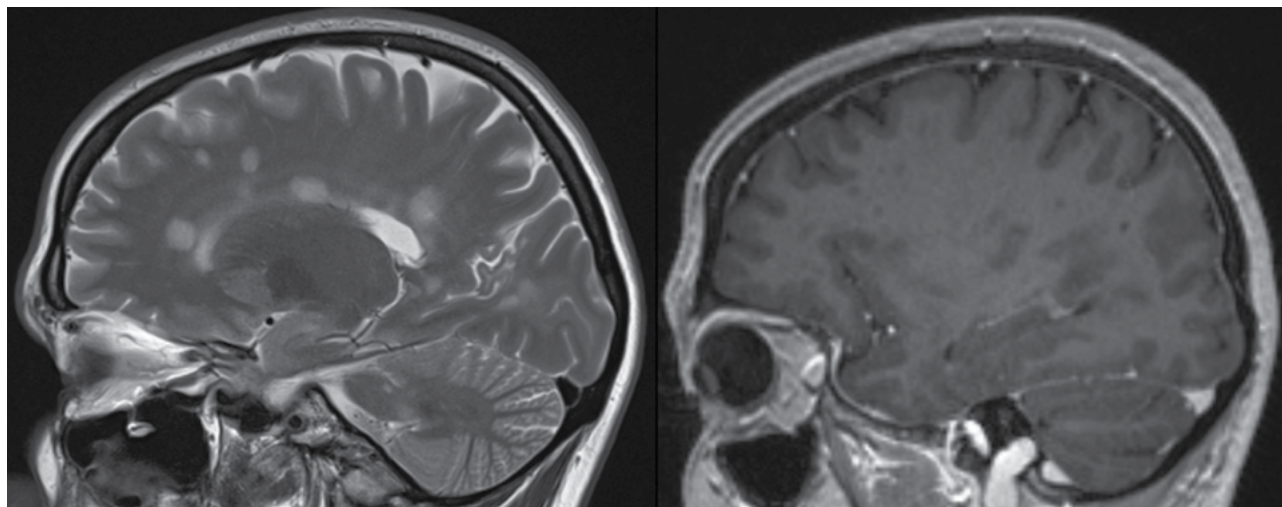
Pacjentka, wtedy 43-letnia, zgłosiła się ponownie do poradni neurologicznej w sierpniu 2017 roku z powodu wystąpienia w czerwcu nieukładowych zawrotów głowy i zaburzeń równowagi, które wiązała z włączeniem flupentiksolu (przeciążenie w pracy) i Tribuxu – leki odstawiła po tygodniu, co zbiegło się z poprawą. W badaniu neurologicznym poza niewielkim drżeniem zamiarowym kończyn górnych nie stwierdzono odchyień. W tym czasie rozpoznano też guzki koloidowe tarczycy.

Pod koniec sierpnia 2017 roku, w czasie wizyty kontrolnej w poradni, pacjentka zgłosiła mrowienie prawej połowy twarzy, drętwienie i dyskretne osłabienie lewej kończyny górnej, a w MRI głowy (25.08.2017 r.) opisano powyżej 20 zmian demielinizacyjnych, o średnicy maks. 12 mm, częściowo zlewających się, nad- i podnamiotowych, z zajęciem ciała modzelowatego, kilka aktywnych, obecne *black holes* (ryc. 1, 2).

W związku z podejrzeniem wystąpienia rzutu w przebiegu SM chorą hospitalizowano, przeprowadzono diagnostykę różnicową (ujemna), stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych (*oligoclonal bands*, OCBs) w płynie mózgowo-rdzeniowym i podano Solu-Medrol. Przy przyjęciu opisywano bardzo żywe, asymetryczne odruchy lkg>pkg i drżenie zamiarowe kończyn górnych, EDSS (Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala niepełnosprawności) 1,5 pkt.



Ryc. 1. MRI głowy pacjentki K.K. w momencie rozpoznania SM i przed rozpoczęciem leczenia okrelizumabem (sierpień 2017 r.): zmiany demielinizacyjne mózgu na przekrojach poprzecznych w sekwencji FLAIR (dwa zdjęcia z lewej) oraz liczne zmiany wzmacniające po podaniu kontrastu w sekwencji T1 Gd+



Ryc. 2. MRI głowy pacjentki K.K. w momencie rozpoznania SM i przed rozpoczęciem leczenia okrelizumabem (sierpień 2017 r.), przekroje strzałkowe: po lewej rozsiane zmiany demielinizacyjne, z zajęciem ciała modzelowatego (T2), po prawej liczne black holes (T1, Gd+)

Wystąpienie dwóch rzutów o różnym obrazie klinicznym – po wykluczeniu innych chorób – wyczerpywało obowiązujące wówczas kryteria rozpoznania SM wg kryteriów McDonald'a 2010 (Polman *et al.*, 2011), ale poparte zostało cechami rozsiania choroby w czasie i przestrzeni w MRI głowy oraz obecnością OCBs.

Analiza czynników rokowniczych u tej chorej: wiek zachorowania >40. roku życia, krótki interwał czasowy pomiędzy pierwszymi rzutami, duża liczba zmian hiperdensyjnych T2 (>4) w pierwszym obrazowaniu głowy, ich duża objętość, zajęcie struktur podnamiotowych, obecność *black holes* i OCBs wyraźnie wskazywała na niekorzystną prognozę przebiegu SM (Bonek, 2020).

Dostępne wówczas w ramach programu NFZ interferony, octan glatirameru, teriflunomid i fumaran dimetylu wydawały się niewystarczającą opcją terapeutyczną, a pacjentka nie spełniała kryteriów NFZ szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby (co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia steroidami powodujące niesprawność; w czasie rzutu wzrost EDSS o min. 2 pkt oraz zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 – w sumie nie mniej niż 9 zmian).

W związku z powyższym zaproponowano pacjentce udział w badaniu klinicznym ENSEMBLE (potem LIBERTO). Do leczenia okrelizumabem można było kwalifikować chorych z nowo rozpoznanym SM, postacią rzutowo-remisyjną. Wizyta kwalifikująca odbyła się we wrześniu, pacjentka spełniła kryteria włączenia, nie spełniała wykluczających i 6.10.2017 roku podano pierwszą dawkę (300 mg) okrelizumabu. W czasie wlewu, po premedykacji 100 mg Solu-Medrolu i 2 kapsułkami Apap Noc (paracetamol i difenhidramina) wystąpiło drapanie w gardle, a potem ból głowy, który minął po 1,5 godziny i dodatkowych 500 mg paracetamolu.

W czasie 5-letniego leczenia okrelizumabem w ramach badania klinicznego wystąpiło około 20 zdarzeń

niepożądanych, żadnego poważnego. Trzykrotnie zanotowano objawy w trakcie wlewu (drapanie w gardle, uczucie pełności w nosogardzieli), raz infekcją dróg moczowych; pacjentka zgłaszała bóle pleców, prawego biodra, lewej stopy, dwukrotnie kaszel. Dwukrotnie przeżyła łagodną infekcję COVID-19 (w listopadzie 2020 i styczniu 2021 roku), leczoną w domu. Dwukrotnie przyjęła szczepienie Comirnaty Pfizer, już po przechorowaniu infekcji.

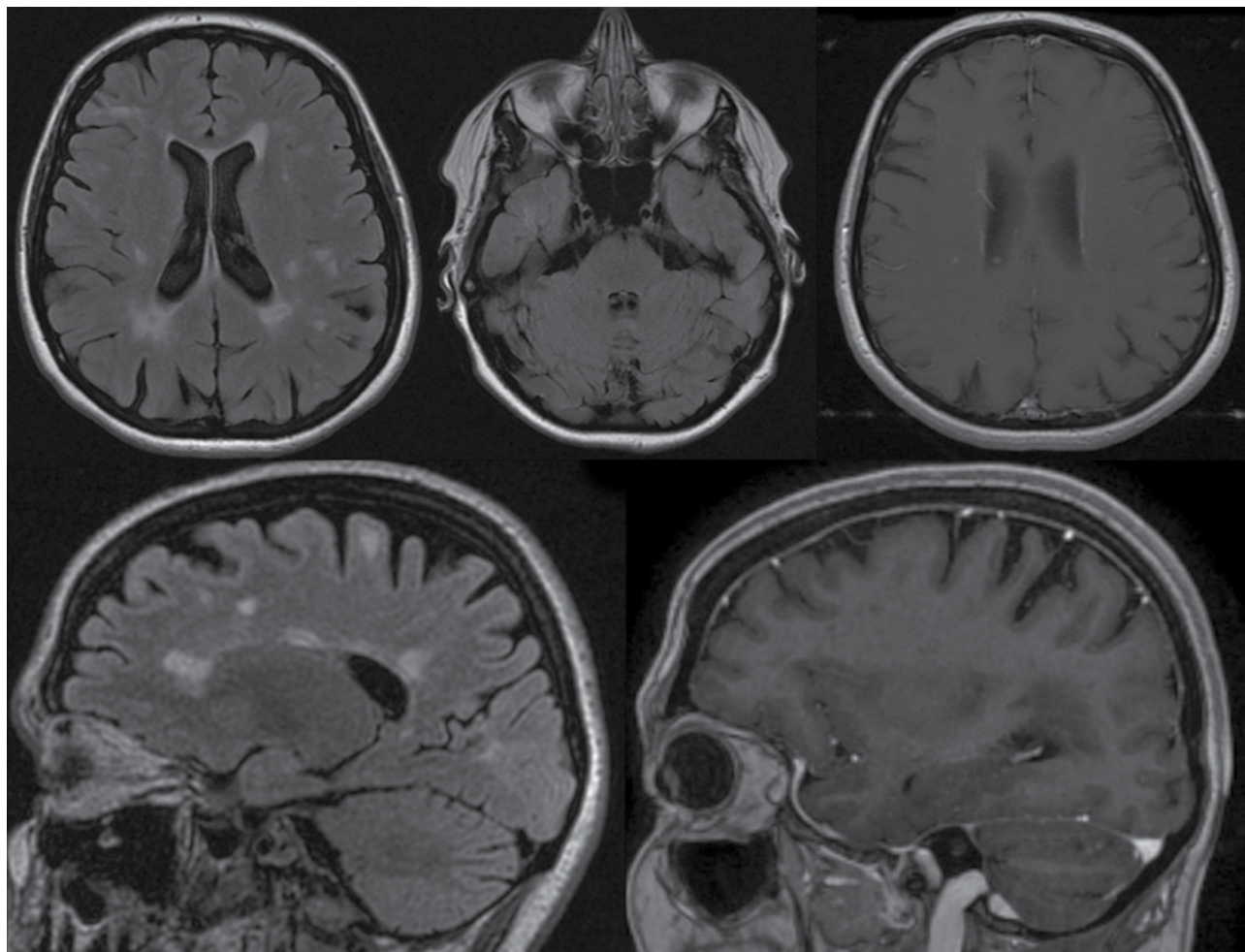
Stan kliniczny chorej na początku i na końcu leczenia w ramach ENSEMBLE/LIBERTO przedstawia tab. 1. Wyraźnie widać, iż jej sprawność poruszania się, ruchy precyzyjne rąk oraz funkcje poznawcze pozostają w ciągu 5 lat na tym samym poziomie, podobnie jak stan ogólny i samopoczucie.

W kontrolnym badaniu MRI głowy (16.09.2023 r.), w porównaniu z badaniem z 2017 roku, opisano liczne rozsiane

Parametry sprawności pacjenta	Pierwszy wlew okrelizumabu (6.10.2017 r.)	Ostatni wlew okrelizumabu (22.11.2022 r.)
EDSS	1,0	1,0
SDMT	57	63
BVMT-R: • próba 1 • próba 2 • próba 3 • całość	8 11 12 31	9 11 12 32
T25FW	5,0 s	3,9 s
9HPT: • prawa ręka • lewa ręka	19 s, 17 s 19,5 s, 22 s	28,9 s, 20,2 s 20,2 s, 20,2 s
PASAT 3	97% (58/60)	97% (58/60)

9HPT – 9 Hole Peg Test; **BVMT-R** – Brief Visuospatial Memory Test–Revised™; **EDSS** – Expanded Disability Status Scale; **MSFC** – Multiple Sclerosis Functional Composite; **PASAT** – Paced Auditory Serial Addition Test; **SDMT** – Symbol Digit Modalities Test; **T25FW** – Timed 25-Foot Walk.

Tab. 1. Wyniki testów oceniających sprawność pacjentki K.K. przed leczeniem i po 5 latach terapii okrelizumabem



Ryc. 3. MRI głowy pacjentki K.K. po 6 latach leczenia okrelizumabem (wrzesień 2023 r.). Na górze zmiany demielinizacyjne mózgu na przekrojach poprzecznych w sekwencji FLAIR (dwa zdjęcia z lewej) oraz brak zmian wzmacniających po podaniu kontrastu w sekwencji T1 Gd+. Na dole po lewej zmiany demielinizacyjne mózgu na przekrojach strzałkowych w sekwencji FLAIR i black holes po prawej (T1, Gd+)

ogniskowe oraz pasmowate zlewające się obszary hiperintensywne demielinizacyjne, zlokalizowane okołokomorowo i podkorowo; częściowa regresja liczby pląk i wyraźna ich wielkości. Wydaje się jednak, że widoczna jest atrofia. Nie stwierdzono widocznych poprzednio pląk podnamiotowych ani cech aktywności procesu (ryc. 3).

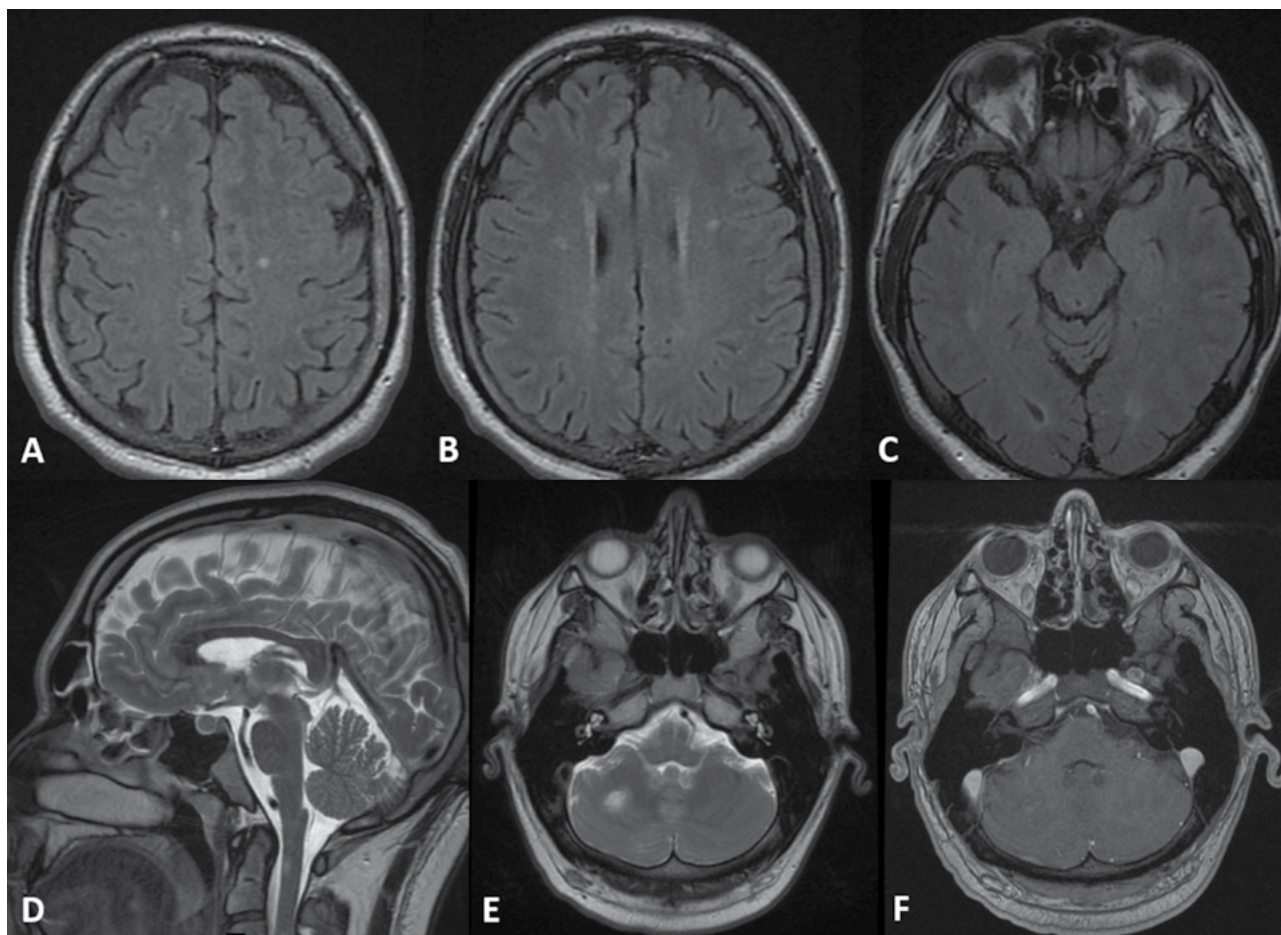
Pacjentka otrzymała w czerwcu 2023 roku kolejną dawkę okrelizumabu, refundowaną przez Roche. Po zmianach w programie terapeutycznym NFZ (od 1.07.2023 r.) chora kontynuuje leczenie w ramach programu NFZ. Pacjentka osiągnęła status NEDA-3 (*no evidence of disease activity*; brak aktywności choroby, czyli brak rzutów, radiologicznie brak aktywności choroby i brak progresji niesprawności) po 2 latach terapii i stan ten utrzymuje się nadal.

PRZYPADEK 2

X.X., obecnie 31-letni mężczyzna, pracujący jako mechanik samochodowy. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, otyłość, nikotynizm.

Pierwsze objawy SM pojawiły się 6 lat wcześniej pod postacią pozagałkowego zapalenia prawego nerwu wzrokowego. Pacjent był wówczas hospitalizowany na oddziale neurologii. Tam w badaniu neurologicznym stwierdzono: obniżoną ostrość wzroku w oku prawym (20/25), desaturację barwy czerwonej podczas patrzenia okiem prawym, brak odruchów skórnych brzusznych, EDSS 1,5 pkt. W badaniu MRI mózgu uwidoczniło się liczne zmiany demielinizacyjne w lokalizacji nad- i podnamiotowej, w tym jedną zmianę wzmacniającą po podaniu środka kontrastowego (ryc. 4). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podniesioną cytozę (7 komórek/ μ l) i zwiększone stężenie białka, a także obecność prązków oligoklonalnych typu 2. Rozpoznano postać rzutowo-remisyjną SM, podano dożylnie trzy pulsy metyloprednizolonu po 1 g i uzyskano poprawę w zakresie widzenia okiem prawym z redukcją EDSS do 1,0 pkt.

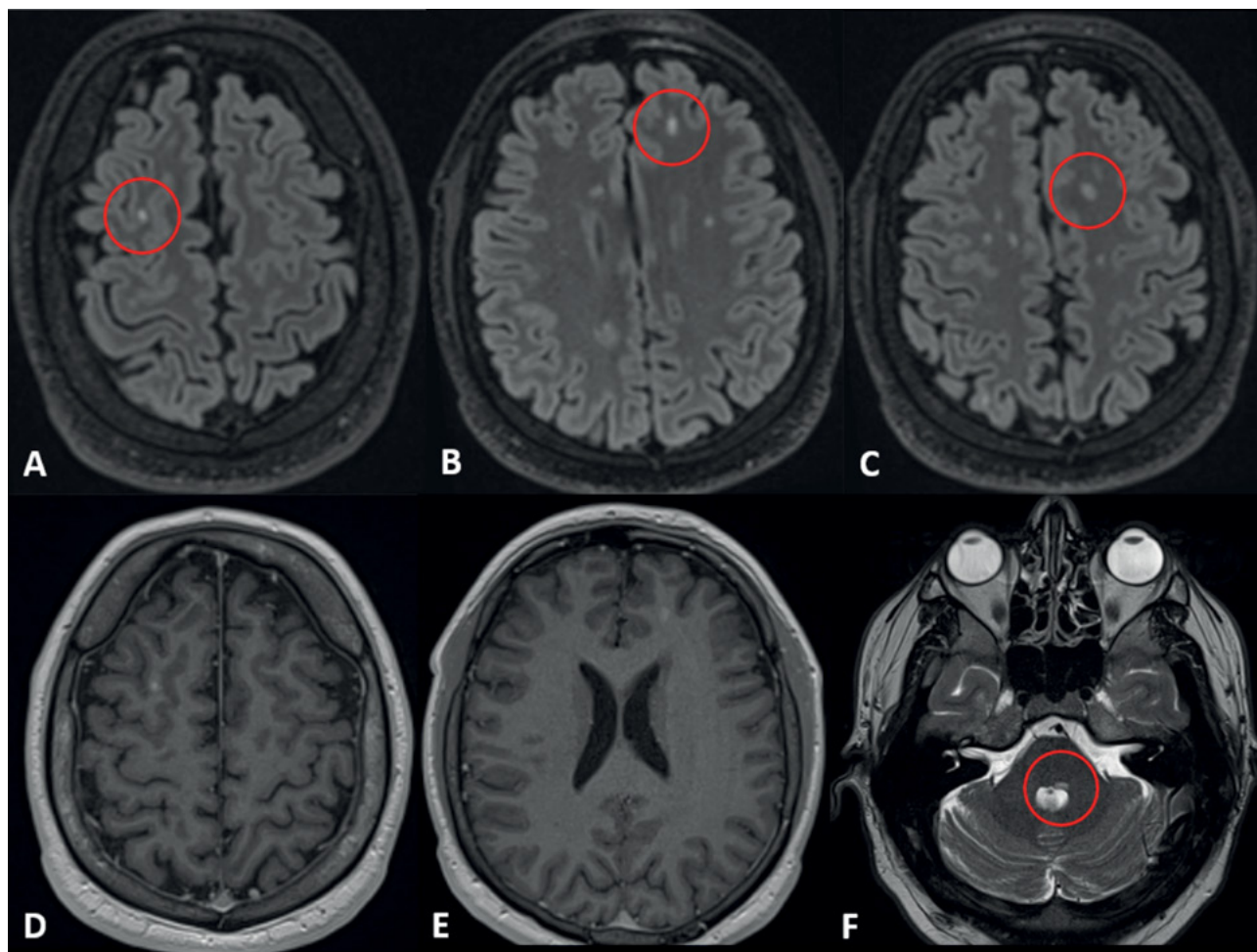
W 2018 roku pacjent rozpoczął leczenie interferonem beta-1a podawanym podskórnie trzy razy w tygodniu w programie lekowym NFZ. Po roku terapii w kontrolnym



Ryc. 4. MRI głowy pacjenta X.X. w momencie rozpoznania SM. Zmiany demielinizacyjne w mózgu w lokalizacji nadnamiotowej (A, B i C – sekwencje FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej) oraz podnamiotowej (E – sekwencja T2 w płaszczyźnie poprzecznej). Widoczna również zmiana demielinizacyjna w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego na przekroju strzałkowym (D – sekwencja T2). Ognisko demielinizacji w prawej półkuli mózdzku (E) wzmacnia po podaniu środka kontrastowego (F – sekwencja T1 Gd+ w płaszczyźnie poprzecznej). Obrazy MRI zamieszczono dzięki uprzejmości Kierownika Zakładu Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie Pana Prof. Tadeusza Popieli



Ryc. 5. MRI głowy pacjenta X.X. po roku terapii interferonem beta. Widoczne dwie nowe zmiany demielinizacyjne – w prawej części śródmózgowia (A – sekwencja T2 w płaszczyźnie poprzecznej; zaznaczono czerwoną obwódką) oraz przy rogu potylicznym komory bocznej lewej (B – sekwencja FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej; zaznaczono czerwoną obwódką). Ostatnia ze zmian demielinizacyjnych wzmacnia po podaniu środka kontrastowego (C – sekwencja T1 Gd+ w płaszczyźnie poprzecznej). Obrazy MRI zamieszczono dzięki uprzejmości Kierownika Zakładu Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie Pana Prof. Tadeusza Popieli



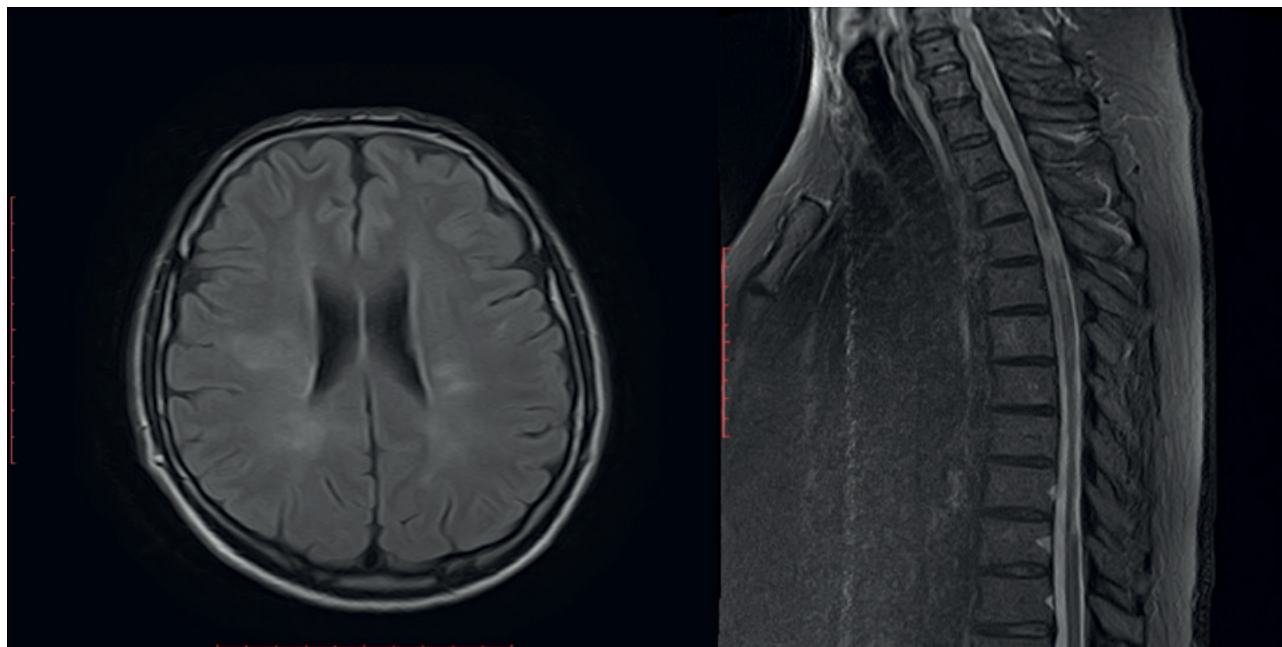
Ryc. 6. MRI głowy pacjenta X.X. przed włączeniem leczenia okrelizumabem. Widoczne cztery nowe zmiany demielinizacyjne (zaznaczone czerwoną obwódką) – trzy nadnamiotowo (A, B, C – sekwencja FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej) i jedna podnamiotowo (F – sekwencja T2 w płaszczyźnie poprzecznej). Dwie ze zmian nadnamiotowych (A, B) wzmacniają po podaniu środka kontrastowego (D, E – sekwencja T1 Gd+ w płaszczyźnie poprzecznej). Obrazy MRI zamieszczono dzięki uprzejmości Kierownika Zakładu Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie Pana Prof. Tadeusza Popieli

badaniu MRI mózgu uwidoczniono dwie nowe zmiany demielinizacyjne, w tym jedną wzmacniającą po podaniu środka kontrastowego (ryc. 5). W związku z tym leczenie immunomodulujące SM zmieniono na fumaran dimetylu. Po pół roku terapii fumaranem dimetylu wystąpił ciężki rzut choroby z zawrotami głowy utrudniającymi poruszanie się i podwójnym widzeniem przy spojrzeniu w lewo ze wzrostem EDSS do 4,0 pkt, a w kontrolnym badaniu MRI mózgu uwidoczniono cztery nowe zmiany demielinizacyjne, w tym dwie wzmacniające po podaniu środka kontrastowego (ryc. 6). W grudniu 2019 roku zmieniono leczenie immunomodulujące SM na okrelizumab stosowany w ramach terapii II linii w programie lekowym NFZ. Od tamtej pory w ciągu kolejnych 4 lat leczenia okrelizumabem u pacjenta nie wystąpiły nowe kliniczne rzuty choroby, w kontrolnych corocznych badaniach MRI mózgu nie stwierdzono nowych zmian demielinizacyjnych, zaś stan neurologiczny pozostawał stacjonarny (EDSS 1,0 pkt) – pacjent osiągnął status NEDA-3.

PRZYPADEK 3

M.S., obecnie 54-letni mężczyzna, żonaty, ojciec dwójki dzieci, mieszkający w małej miejscowości, od 5 lat na rencie inwalidzkiej. Przed zachorowaniem był aktywny zawodowo, pracował jako elektryk. Niepalący, alkohol pił okazjonalnie. Poważnie nie chorował.

Pierwsze objawy choroby pojawiły się w 43. roku życia w postaci osłabienia kończyn dolnych bez związku z wysiłkiem fizycznym. Okresowo pojawiały się zawroty głowy i zaburzenia równowagi nasilające się podczas chodzenia. Chory wiązał dolegliwości ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa. Wyniki podstawowych badań lekarskich nie wskazywały na stan chorobowy. Lekarz rodzinny nie znalazł podstaw do skierowania pacjenta na szerszą diagnostykę. W ciągu kolejnych miesięcy pacjent nie odczuwał dolegliwości bólowych kręgosłupa, ale skarżył się na wzmożone napięcie w kończynach dolnych, ich szybkie męczenie się i narastające osłabienie. Z trudem przechodził dystans



Ryc. 7. MRI głowy i rdzenia piersiowego pacjenta M.S. przed rozpoczęciem leczenia (październik 2012 r.): rozlane zmiany hiperintensywne w obrazach FLAIR (głowa) i T2-zależnych (rdzeń piersiowy) w mózgu i rdzeniu kręgowym

500 metrów, pojawiło się nietrzymanie moczu. Z powodu tych dolegliwości został skierowany na oddział neurologii w celu diagnostyki. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono objawów uszkodzenia nerwów czaszkowych ani odchyłań w kończynach górnych, natomiast siła mięśniowa kończyn dolnych była znacznie osłabiona, przy wzmożonym napięciu mięśniowym i miernie wygórowanych odruchach kolanowych i skokowych, bez objawów patologicznych. Podczas pobytu na oddziale wykonano badanie MRI głowy, kręgosłupa szyjnego, piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego, oznaczono stężenie witaminy B₁₂, miana przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* i akwaporynie-4 oraz wykonano panel badań w kierunku chorób układu tkanki łącznej. W badaniu MRI mózgowia uwidoczniło cztery drobne ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych w prawej okolicy okołokomorowej; ogniska nie wzmacniały po gadolinie. Natomiast w MRI kręgosłupa szyjnego stwierdzono prawidłowy rdzeń, zmiany zwyrodnieniowe, z wielopoziomowymi wypuklinami ograniczającymi rezerwę płynową i modelujące rdzeń kręgowy. Podobne zmiany uwidoczniło w odcinku L–S. Odcinek piersiowy kręgosłupa bez odchyłań. Chory nie zgodził się na nakłucie lędźwiowe. Nie spełniał kryteriów rozpoznania SM. Zastosowano leczenie objawowe, nie uzyskując znaczącej poprawy.

W ciągu następnych 6 miesięcy stan pacjenta ulegał systematycznemu pogorszeniu. Nasilały się kłopoty z chodzeniem, samodzielnie pokonywał tylko około 300 metrów, pojawiły się okresowe zaburzenia czynności zwieraczy w postaci nietrzymania moczu, skarżył się na stałe zawroty głowy i zaburzenia równowagi. Podczas ponownej hospitalizacji stwierdzano ataksję czterokończynową niewielkiego

stopnia oraz niedowład spastyczny kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego.

Tym razem pacjent zgodził się na punkcję lędźwiową (w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższony indeks immunoglobulin i obecność prążków oligoklonalnych). MRI głowy wykazało obecność nieostro odgraniczonych hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych widocznych na obrazach PD/T2 i FLAIR, w istocie białej okołokomorowej obu półkul mózgu, bez wzmocnienia po kontraście. W obrębie rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym uwidoczniło ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i FLAIR, największe o wymiarach 24 × 8 × 6 mm położone na wysokości kręgu Th9. Zmiany nie ulegały wzmocnieniu kontrastowemu (ryc. 7).

Progresja niesprawności w ciągu roku, brak wyraźnych rzutów, rozlane zmiany w odcinku piersiowym, przy niewielkiej liczbie zmian w mózgowiu oraz odchylenia w płynie mózgowo-rdzeniowym przemawiały za pierwotnie postępującym SM. Ze względu na postać SM pacjent nie kwalifikował się do leczenia żadnym z leków modyfikujących przebieg choroby dostępnych w ramach programu NFZ w 2012 roku.

W tym czasie trwała rekrutacja do badania klinicznego ORATORIO, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności okrelizumabu. W listopadzie 2012 roku pacjent został włączony do badania. Początkowy EDSS wynosił 3,5 pkt. Po fazie zaślepienia chory brał udział w fazach otwartej i przedłużonej badania. Progresja niepełnosprawności przestała być widoczna już po 6 miesiącach od pierwszej dawki leku, nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku. Od 2020 roku pacjent nadal otrzymuje co 6 miesięcy wlew 600 mg

Parametry sprawności pacjenta	Pierwszy wlew okrelizumabu (10.11.2012 r.)	Ostatni wlew okrelizumabu (20.11.2023 r.)
EDSS	3,5	4,0
SDMT	55	58
T25FW	12,5 s	14,7 s
9HPT: • prawa ręka • lewa ręka	20,5 s, 20,2 s 21,4 s, 19,2 s	22,5 s, 20,1 s 25,7 s, 24,3 s
PASAT 3	93% (56/60)	87% (52/60)

9HPT – 9 Hole Peg Test; **EDSS** – Expanded Disability Status Scale; **PASAT** – Paced Auditory Serial Addition Test; **SDMT** – Symbol Digit Modalities Test; **T25FW** – Timed 25-Foot Walk.

Tab. 2. Wyniki testów oceniających sprawność pacjenta M.S. przed leczeniem i po 11 latach terapii okrelizumabem

okrelizumabu dożylnie, już w ramach programu NFZ. Tolerancja leku bardzo dobra: nigdy nie odnotowano żadnych działań niepożądanych podczas wlewu ani poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie 12-letniej obserwacji. Parametry życiowe, badania biochemiczne i morfologia krwi, badania czynności wątroby, nerek i tarczycy w normie.

W roku 2021 chory przebył COVID-19 o dość ciężkim przebiegu, z zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji, jednak bez istotnego pogorszenia stanu neurologicznego.

W latach 2012–2023 niesprawność utrzymuje się na zbliżonym poziomie (początkowy EDSS 3,5, obecny 4,0 pkt) (tab. 2). Pacjent nie zgłasza zaburzeń czynności zwieraczy,

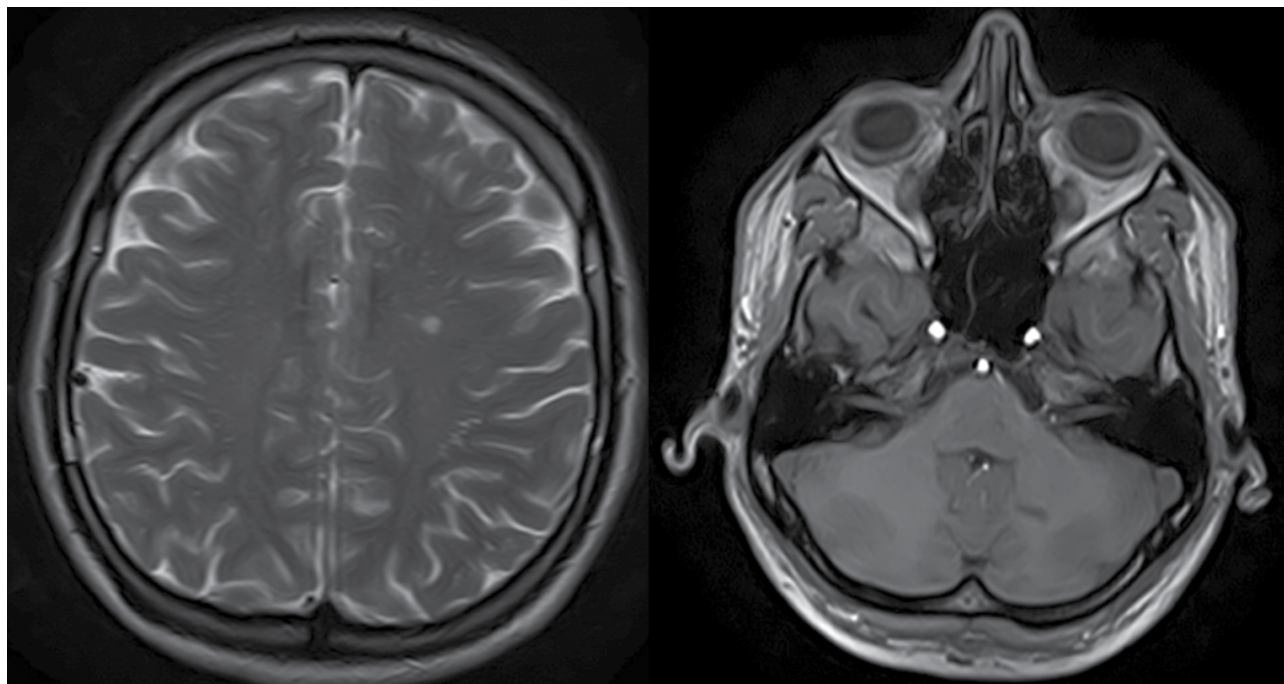
które pojawiły się w początkowym okresie choroby i ustąpiły w kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Obecnie najpoważniejszym problemem są okresowo nasilający się zespół zmęczenia i wahania nastroju.

PRZYPADEK 4

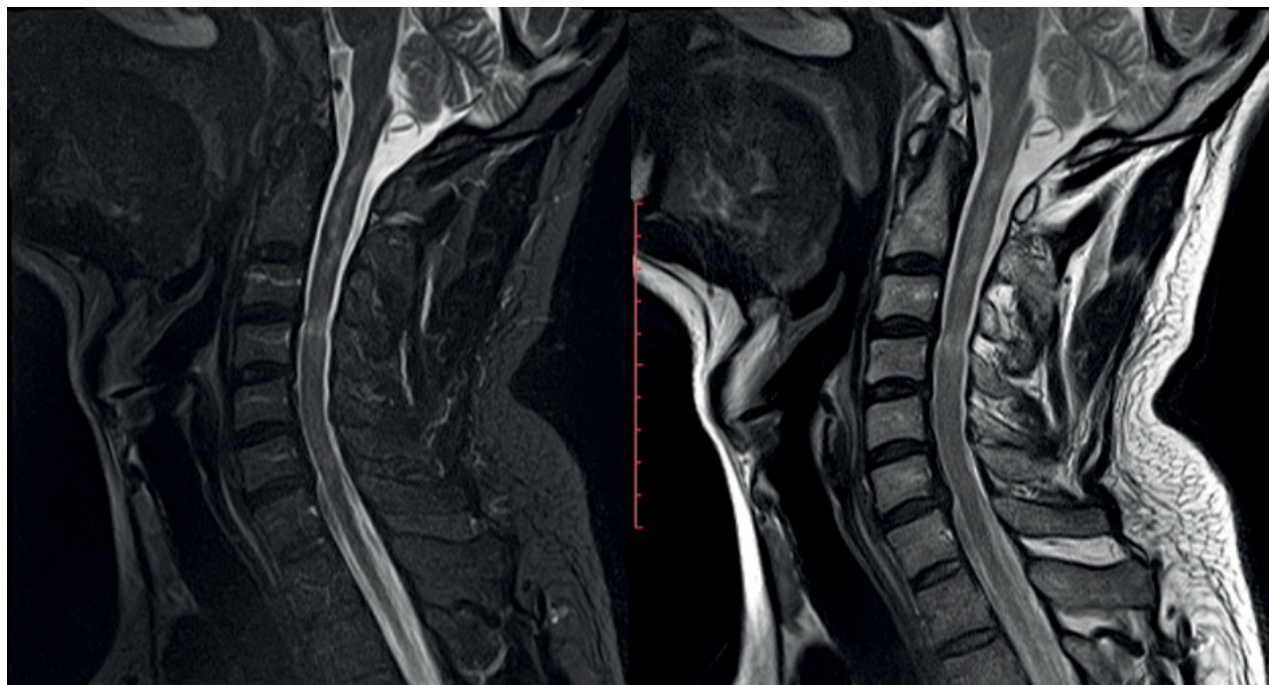
A.G., 45-letnia kobieta w roku 2011 została przyjęta na oddział neurologii z powodu narastającego od około roku spastycznego niedowładu kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego i zaburzeniami czynności zwieraczy. W MRI mózgowia kilka drobnych ognisk o podwyższonej intensywności sygnału, nieulegających wzmocnieniu kontrastowemu. W EDSS chora została oceniona na 4,0 pkt.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego wykazano obecność prążków oligoklonalnych. Po terapii Solu-Medrolem 1,0/d przez 5 dni nie obserwowano poprawy. Jednocześnie wykonano badania na obecność w surowicy przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 i *Borrelia burgdorferi* (wyniki ujemne), oznaczono stężenie witaminy B₁₂ oraz wykonano badania w kierunku chorób układowych. Po intensywnej czterotygodniowej rehabilitacji i leczeniu objawowym uzyskano poprawę sprawności kończyn. EDSS 3,5 pkt. Pacjentka nie spełniała kryteriów McDonalda 2010 rozpoznania SM.

W ciągu kolejnych 6 miesięcy narastał spastyczny niedowład kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego i Rossolimo. EDSS 5,0 pkt.



Ryc. 8. MRI głowy pacjentki A.G. przed rozpoczęciem leczenia interferonem beta-1a (lipiec 2011 r.): rozlane ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych (po lewej) i sekwencjach FLAIR (po prawej) o maksymalnych wymiarach 9 × 6 mm (w lewym płacie czołowym), nieulegające wzmocnieniu kontrastowemu i niewykazujące restrykcji dyfuzji. Podobne ognisko o wymiarach 11 × 4 mm widoczne w lewej półkuli mózdzku oraz w ciele modzelowatym (5 mm)



Ryc. 9. MRI odcinka szyjnego rdzenia kręgowego pacjentki A.G. przed rozpoczęciem leczenia interferonem beta-1a (lipiec 2011 r.) w obrazie STIR po lewej i T2-zależnym po prawej) (lipiec 2011 r.)

Badanie MRI mózgowia uwidocznilo w istocie białej okołokomorowej dyskretne, słabo odgraniczone hiperintensywne zmiany demielinizacyjne widoczne na obrazach T2-zależnych i FLAIR. W rdzeniu przedłużonym i w szyjnym odcinku rdzenia kręgowego widoczne były nieregularne, hiperintensywne ogniska w obrazach T2-zależnych i STIR, odpowiadające zmianom demielinizacyjnym, bez aktywności (ryc. 8, 9). Rozpoznano SM, postać pierwotnie postępującą. W sierpniu 2011 pacjentka została włączona do programu NFZ; zaczęła przyjmować interferon beta-1a. Mimo leczenia stan chorej systematycznie się pogarszał. W obrazie choroby dominował spastyczny niedowład kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego. Chora poruszała się za pomocą kul łokciowych, coraz mniej sprawnie. Po 12 miesiącach przyjmowania interferonu, mimo braku rzutów, sprawność w skali EDSS oceniono na 6,0 pkt. Pacjentka nie mogła kontynuować leczenia w programie NFZ ze względu na nieskuteczność dotychczasowego leczenia i przekroczenie granicznej wartości 4,5 pkt w EDSS. Leczenie interferonem nie przyniosło żadnych korzyści. W ciągu 12 miesięcy EDSS wzrósł z 4,0 do 6,0 pkt. Podczas wizyty rocznej, w ramach programu NFZ, wykonano badanie MRI kręgosłupa szyjnego: nieregularne, hiperintensywne ogniska w obrazach T2-zależnych i STIR. Podjęto decyzję o zakończeniu leczenia interferonem i udziału chorej w programie NFZ.

Biorąc pod uwagę przebieg choroby i wyniki badań dodatkowych, rozpoznano pierwotnie postępujące SM. Po 3 miesiącach bez leczenia chorej zaproponowano udział w badaniu klinicznym ORATORIO, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okrelizumabu w pierwotnie

postępującej postaci SM. Pacjentka spełniała wszystkie kryteria włączenia i brak było kryteriów wyłączenia (protokół dopuszczał terapię interferonami beta, o ile została ona zakończona przynajmniej 12 tygodni przed randomizacją). Leczenie okrelizumabem rozpoczęto w 2012 roku; lek podawany jest we wlewach dożylnych w dawce 600 mg co 6 miesięcy. Przy pierwszym wlewie wystąpiła reakcja związana z podawaniem leku (wahania ciśnienia tętniczego i tachykardia), jednak objawy ustąpiły po zwolnieniu szybkości infuzji. Kolejne wlewy odbyły się bez powikłań, nie obserwowano również żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Systematycznie monitorowane parametry krwi obwodowej, czynności wątroby, nerek, płuc nie wykazywały odchyżeń. Obecnie pacjentka nadal przyjmuje okrelizumab (już w ramach programu B.29).

Parametry sprawności pacjenta	Pierwszy wlew okrelizumabu (10.08.2012 r.)	Ostatni wlew okrelizumabu (15.12.2023 r.)
EDSS	6,0	5,0
SDMT	55	50
T25FW	21,5 s	23,4 s
9HPT		
• prawa ręka	21,4 s, 20,8 s	23,5 s, 23,2 s
• lewa ręka	22,7 s, 23,2 s	25,1 s, 25,3 s
PASAT 3	95% (57/60)	75% (45/60)

9HPT – 9 Hole Peg Test; **EDSS** – Expanded Disability Status Scale; **PASAT** – Paced Auditory Serial Addition Test; **SDMT** – Symbol Digit Modalities Test; **T25FW** – Timed 25-Foot Walk.

Tab. 3. Wyniki testów oceniających sprawność pacjentki A.G. przed leczeniem i po 11 latach terapii okrelizumabem



Ryc. 10. MRI odcinka szyjnego rdzenia kręgowego pacjentki A.G. w sierpniu 2023 roku, leczonej okrelizumabem od 2012 roku: zmiany stabilne w obrazach T2-zależnych

Postęp niesprawności został zahamowany i przez ponad 13 lat utrzymuje się na stabilnym poziomie, EDSS wynosi 5,0 pkt (tab. 3, ryc. 10).

OMÓWIENIE

Stwardnienie rozsiane pozostaje chorobą o różnej manifestacji objawów i zmiennych indywidualnie przebiegach, stąd też wymaga spersonalizowanego podejścia do terapii. Jeden z najistotniejszych aspektów doboru właściwego leku modyfikującego przebieg SM w postaci rzutowo-remisyjnej

stanowi dotychczasowa aktywność kliniczna i radiologiczna choroby ze szczególnym uwzględnieniem czynników o potencjalnie gorszym rokowaniu (tab. 4). Według aktualnych wytycznych Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2023 roku u pacjentów z wysoką aktywnością choroby powinno się rozpoczynać terapię tzw. lekami o wysokiej skuteczności (*high-efficacy therapy*, HET), do których zalicza się także okrelizumab (Kułakowska *et al.*, 2023).

W pierwszym prezentowanym przypadku zachorowanie na postać rzutowo-remisyjną MS dotyczyło ponad 40-letniej kobiety, początkowa manifestacja była wieloogniskowa, z licznymi zmianami demielinizacyjnymi w MRI, w tym wieloma aktywnymi. W tamtym czasie w przypadku tej pacjentki nie było możliwe leczenie HET w ramach programu NFZ. Włączenie okrelizumabu w ramach badań klinicznych okazało się i jest nadal optymalnym wyborem terapeutycznym. Pozwoliło chorej w ciągu 5 lat zachować pełną sprawność, a nawet uzyskać regres zmian w MRI, zgodnie z wynikami długoterminowej oceny MRI w badaniach klinicznych (Arnold *et al.*, 2021).

Z kolei historia kolejnego pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną pokazuje, że nawet u pacjentów z kilkoma czynnikami o stosunkowo dobrym rokowaniu (np. młodszy wiek, pierwszy rzut SM pod postacią zapalenia nerwu wzrokowego, niski EDSS w momencie rozpoczynania leczenia immunomodulującego) (Rotstein i Montalban, 2019) przebieg choroby także może być niekorzystny. W ciągu kolejnych miesięcy od pierwszych objawów u pacjenta pojawiły się nowe zmiany demielinizacyjne w MRI mózgu i wystąpił rzut choroby. W perspektywie długoterminowej może to doprowadzić do progresji niesprawności. Jak pokazały dane z dziewięcioletniej obserwacji pacjentów leczonych *de novo* okrelizumabem w ramach badania klinicznego OPERA z kontynuacją terapii w fazie otwartej, 79% z nich było wolnych od 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niesprawności, a wskaźnik rzutów pozostawał niski (0,05) (Cerqueira *et al.*, 2023).

Czynniki demograficzne/środowiskowe	Czynniki kliniczne
<ul style="list-style-type: none"> • Starszy wiek zachorowania • Płeć męska • Pochodzenie etniczne (inne niż rasa biała) • Sercowo-naczyniowe choroby współistniejące • Psychiczne choroby współistniejące • Niski poziom witaminy D • Palenie tytoniu 	<ul style="list-style-type: none"> • Postać pierwotnie postępująca SM • Wysoka częstość rzutów (zwłaszcza w pierwszym roku od pierwszego rzutu) • Krótszy odstęp pomiędzy pierwszym i drugim rzutem • Wieloogniskowy początek choroby • Pierwsze objawy pniowe, mózdkowe lub rdzeniowe • Inna prezentacja kliniczna niż pozagałkowe zapalenie nerwu II • Objawy resztkowe po pierwszym rzucie/wczesna niesprawność/szybka progresja • Wyższy EDSS w momencie diagnozy • Wczesne zaburzenia funkcji poznawczych
Czynniki radiologiczne (MRI)	Biomarkery
<ul style="list-style-type: none"> • Duża liczba/objętość ognisk T2 • Obecność ognisk aktywnych • Obecność ognisk podnamiotowych/w rdzeniu kręgowym • Uogólniony zanik mózgu/istoty szarej (mózgu i rdzenia kręgowego) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym • Wysokie stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy • Wysoka aktywność chitynazy w płynie mózgowo-rdzeniowym • Ścieńczenie RNFL w badaniu OCT
<p>MRI – magnetic resonance imaging, obrazowanie rezonansu magnetycznego; OCT – optical coherence tomography, koherencyjna tomografia optyczna; RNFL – retinal nerve fibre layer, warstwa włókien nerwowych siatkówki; SM – sclerosis multiplex, stwardnienie rozsiane.</p>	

Tab. 4. Niekorzystne czynniki rokownicze w SM (na podstawie: Espiritu i Oh, 2022; Oh *et al.*, 2018; Rotstein i Montalban, 2019)

Obserwacje pochodzące z międzynarodowego rejestru MSBase oraz rejestru szwedzkiego wskazują także, że zastosowanie HET w ciągu pierwszych 2 lat przebiegu SM w porównaniu z sytuacją, gdy taka forma leczenia była opóźniona o 4–6 lat, wiązało się z mniejszym ryzykiem rozwoju niesprawności po kolejnych 6–10 latach trwania choroby (He *et al.*, 2020). Z kolei kohortowe badanie z 68 centrów neurologicznych w 21 krajach wykazało, że włączenie HET w ciągu 5 lat od początku choroby w porównaniu z sytuacją, gdy zostało to wykonane później, było związane z 24-procentowym zmniejszeniem ryzyka przejścia postaci rzutowo-remisyjnej w postać wtórnie postępującą (Brown *et al.*, 2019). Pamiętać należy również, iż zastosowanie HET może przyczynić się wręcz do poprawy niesprawności. Przykładowo w badaniu CASTING obejmującym 680 pacjentów, którzy zakończyli leczenie wcześniejszym lekiem modyfikującym przebieg choroby z powodu suboptymalnej jej kontroli, włączenie okrelizumabu pozwoliło u 16,5% z nich na poprawę niesprawności w skali EDSS, definiowaną jako spadek o co najmniej 1 pkt w porównaniu z wyjściową oceną wynoszącą przynajmniej 2 pkt (Vermersch *et al.*, 2022).

W prezentowanym przypadku klinicznym włączenie leczenia okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami I linii pozwoliło na utrzymanie sprawności chorego (EDSS 1,0 pkt) i kontynuację pracy zawodowej.

Na koniec zaprezentowano dwa przypadki postaci pierwotnie postępującej SM. Choroba zaczynała się osłabieniem kończyn dolnych i trudnościami w chodzeniu. Potem dołączały się zaburzenia czynności zwieraczy i zaburzenia zborności. Przebieg choroby był postępujący ze stopniowym narastaniem niesprawności, bez dających się wyodrębnić rzutów, czyli dość typowy, choć rozpoznanie nie było możliwe natychmiast (Ontaneda, 2019).

Mimo braku w tamtym czasie terapii w postaci pierwotnie postępującej SM pacjenci mieli możliwość uczestniczenia w badaniu klinicznym z okrelizumabem, który okazał się

lekiem skutecznym w tej postaci choroby (Montalban *et al.*, 2017). Postęp niesprawności został zahamowany i przez ponad 10 lat utrzymuje się na stabilnym poziomie. W pierwszym przypadku (M.S.) okrelizumab został włączony wcześniej, był pierwszym stosowanym lekiem i efekty długotrwałego leczenia są lepsze. Drugi z pacjentów (A.G.) rozpoczął leczenie od interferonu, który okazał się nieskuteczny. Wydaje się, że mimo późnego rozpoczęcia leczenia okrelizumab powstrzymał narastanie niesprawności, ale była ona już na tyle zaawansowana, że nie uzyskano znaczącej poprawy w skali EDSS.

Warto również zwrócić uwagę, że we wszystkich prezentowanych przypadkach pacjenci tolerują leczenie bardzo dobrze, nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane, co zgodne jest z profilem bezpieczeństwa leku określonym na podstawie 10-letnich już badań klinicznych (Hauser *et al.*, 2023).

PODSUMOWANIE

Okrelizumab stanowi atrakcyjną opcję leczenia postaci rzutowo-remisyjnej i jedyną w postaci pierwotnie postępującej SM, zarówno z uwagi na wysoką skuteczność, jak i korzystny wieloletni profil bezpieczeństwa. Obecne zmiany w programie lekowym NFZ (od 1 lipca 2023 r.) pozwalają stosować okrelizumab i inne terapie HET nie tylko w przypadku nieskuteczności wcześniejszej terapii w ramach obu linii leczenia, ale również jako pierwszy wybór po ustaleniu rozpoznania SM w wyżej wymienionych postaciach choroby.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: EK. *Gromadzenie i/lub zestawianie danych:* EK. *Analiza i interpretacja danych:* EK, WB, MW. *Napisanie artykułu:* EK, WB, MW. *Krytyczne zrecenzowanie artykułu:* EK, WB, MW. *Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu:* EK, WB, MW.

Piśmiennictwo

- Arnold DL, Traboulsee A, Wolinsky JS et al.: Long-term suppression of MRI disease activity and reduction of global/regional volume loss: results from OPERA I/II and ORATORIO open-label extension. Presented atECTRIMS 2021. P407.
- Bonek R: Specjalne warianty kliniczne. In: Bonek R (ed.): Stwardnienie rozsiane. Od chemokin do przeciwciał monoklonalnych. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020: 143–193.
- Brown JW, Coles A, Horakova D et al.; MSBase Study Group: Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 175–187.
- Cerqueira J, Berthele A, Cree B et al.: Long-term treatment with first-line ocrelizumab in patients with early RMS: 9-year OPERA subgroup analysis (S46.002). *Neurology* 2023; 100 (17_supplement_2).
- Espiritu A, Oh J: Prognostic factors in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2022; February: 44–48.
- Hauser SL, Kappos L, Montalban X et al.: Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and progressive multiple sclerosis. P304. Presented at the 9th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting, Milan, Italy, 11–13 October 2023.
- He A, Merkel B, Brown JW et al.; MSBase study group: Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307–316.
- Kuśkowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A et al.: Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegląd Neurol* 2023; 19: 163–189.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al.; ORATORIO Clinical Investigators: Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X: Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 752–759.
- Ontaneda D: Progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 736–752.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Rotstein D, Montalban X: Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 287–300.
- Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A et al.; CASTING Investigators: Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: a primary analysis from the phase 3b CASTING single-arm, open-label trial. *Eur J Neurol* 2022; 29: 790–801.
- Weber MS, Kappos L, Hauser SL et al.: The patient impact of 10 years of ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: long-term data from the phase III OPERA and ORATORIO studies. P302. Presented at the 9th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting, Milan, Italy, 11–13 October 2023.