STRESZCZENIE

Wstęp:

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą chorobą układu nerwowego o podłożu demielinizacyjnym i zapalnym, ze współistniejącym, postępującym równolegle procesem neurozwyrodnieniowym. Istota choroby to wieloogniskowe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które powoduje zróżnicowane objawy neurologiczne. Liczba chorych na MS na świecie szacowana jest na 2,9 miliona. W Polsce jest około 51 000 pacjentów, a częstość występowania wynosi około 134/100 000 mieszkańców. MS stanowi główną przyczynę nieurazowej niepełnosprawności u młodych dorosłych.

W ciągu ostatnich kilku dekad ulepszone kryteria diagnostyczne, szerokie zastosowanie MRI i rosnąca dostępność skutecznych metod leczenia farmakologicznego doprowadziły do znacznych postępów w leczeniu stwardnienia rozsianego. Aktualne podejście do terapii stwardnienia rozsianego skupia się na prognozowaniu przebiegu choroby, wstępnym wyborze leczenia i ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie w celu zidentyfikowania potrzeby zmiany terapii. Wczesne przewidywanie odpowiedzi na leczenie nadal pozostaje jedną z głównych trudności w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Nie ma jednoznacznych parametrów, które pozwoliłyby ocenić prawdopodobieństwo dobrej lub złej odpowiedzi na leczenie. Brak też jednoznacznych danych, czy odpowiedź na terapię w pierwszych 12 miesiącach stosowania DMT determinuje skuteczność terapii przez kolejne lata i czy może być czynnikiem prognostycznym u nieleczonych dotychczas pacjentów.

Cel:

Celem prezentowanej pracy jest ocena wczesnej odpowiedzi na leczenie i analiza zależności pomiędzy aktywnością kliniczną i radiologiczną w pierwszym roku terapii immunomodulującej pacjentów z RRMS, a skutecznością leczenia w ciągu kolejnych 4 lat obserwacji. Dodatkowym celem pracy była próba zbadania, czy kliniczne i radiologiczne wykładniki aktywności choroby mogą być wskaźnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie RRMS.

Materiał i metodyka:

Badanie objęło 165 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (107 kobiet i 58 mężczyzn), zdiagnozowanych zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 roku, którzy w okresie od 2013 do 2022 roku rozpoczęli i kontynuowali leczenie immunomodulujące w ramach programów lekowych. Uczestnicy badania mieli od 19 do 70 lat, a średnia wieku wyniosła 39,3 lat (SD=11,1).

Łączny czas obserwacji wyniósł 5 lat (60±3 mies.). Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Na pierwszym etapie badania zebrano wyjściowe dane demograficzne, kliniczne i radiologiczne. Następnie stan neurologiczny pacjentów oceniano za pomocą skali EDSS systematycznie co 3 mies. w trakcie wizyt klinicznych. Badanie MR mózgowia wykonywano po każdych 12 mies. terapii wg obowiązującego protokołu.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia oceniono wybrane parametry: aktywność kliniczną i radiologiczną, EDSS, zmiany EDSS, odsetek badanych bez cech aktywności choroby (utrzymujących parametr NEDA-3). Dane z pierwszych 12 mies. uznano za dane referencyjne. Po kolejnych 48 miesiącach leczenia oceniono skumulowaną aktywność kliniczną i radiologiczną, EDSS, zmiany EDSS, ARR, zmiany leczenia, odsetek badanych z NEDA-3 oraz czas do 6-m potwierdzonego postępu niepełnosprawności (6-m CDP) w poszczególnych grupach.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Do oceny czasu do wystąpienia 6-m CDP zastosowano metodę estymacji Kaplana-Meiera, zaś do analizy wpływu poszczególnych czynników na wystąpienie postępu niepełnosprawności – model proporcjonalnych hazardów Coxa.

Wyniki:

Badani rozpoczynali leczenie immunomodulujące w wieku średnio 32,2 lat (SD=10,9) po upływie 28,9 miesięcy (SD=32,1) od pierwszych objawów choroby. ARR przed leczeniem w grupie badanej wynosił 1,26, a mediana punktacji EDSS=1 (0-3,5).

W grupie badanej zastosowano leczenie dostępne w ramach programu lekowego NFZ. U 92% pacjentów zastosowano terapie iniekcyjne (interferony i octan glatirameru), a u 8% lek doustny (fumaran dimetylu).

W ciągu pierwszego roku terapii 47% pacjentów (grupa I) nie wykazało żadnej aktywności choroby (brak rzutów, brak nowych zmian w MRI, brak progresji w EDSS (6-mCDP)) i u wszystkich badanych kontynuowano dotychczasowe leczenie. U 48% badanych stwierdzono suboptymalną odpowiedź na leczenie (grupa II), z czego u 30% badanych były to wyłącznie rzuty choroby, u 40% wyłącznie aktywność radiologiczna, a u 30% jednocześnie rzuty choroby i aktywność radiologiczna. U 5% pacjentów (grupa III) stwierdzono zarówno aktywność kliniczną, jak i radiologiczną i u wszystkich badanych w tej grupie dokonano eskalacji terapii do HET po 12 miesiącach.

W ciągu kolejnych 48 miesięcy obserwowano rzuty u badanych z grup I i II, natomiast nie notowano aktywności rzutowej w grupie III. Najwyższą aktywność rzutową stwierdzono u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie w pierwszym roku terapii (gr. II) i było to szczególnie wyraźne u badanych wykazujących zarówno aktywność radiologiczną, jak i kliniczną, gdzie 88% badanych miało minimum 1 rzut. Najniższy wskaźnik rzutów wykazywali pacjenci z wyłączną aktywnością radiologiczną w ciągu pierwszego roku terapii. Łącznie 70% pacjentów z suboptymalną odpowiedzią miało co najmniej 1 rzut w ciągu kolejnych 4 lat w odróżnieniu od grupy badanych, którzy utrzymali parametr NEDA-3 w pierwszym roku leczenia (gr. I). Wśród nich tylko u 30% pacjentów stwierdzano wystąpienie minimum 1 rzutu choroby w obserwacji 4-letniej.

Najwyższy odsetek badanych, u których nie opisano żadnych nowych zmian T2 w badaniach MR mózgowia w ciągu kolejnych 48 mies., występował w grupie I (64%), podczas gdy w grupach II i III było to odpowiednio 34% i 50%. Stwierdzono również, że 79% pacjentów z grupy I i 75% z grupy III nie wykazywało nowych zmian Gd+ po kolejnych 4 latach obserwacji. Najwyższą średnią liczbę nowych zmian T2 i Gd+ po kolejnych 48 mies. notowano w grupie II, zaś najniższą w grupie I. Różnice te były wysoce istotne statystycznie (p=0,0000). Dodatkowo w grupie z suboptymalną odpowiedzią zaobserwowano, że

największą liczbę zmian zarówno T2, jak i Gd+ stwierdzano u badanych z równoczesną aktywnością kliniczną i radiologiczną po pierwszych 12 mies. terapii.

Najwyższe średnie wartości EDSS stwierdzono w grupie z suboptymalną odpowiedzią (Md=2,15; SD=0,93), a najniższe w grupie III (Md=1,69; SD=0,37), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Grupa badanych wykazujących nieoptymalną odpowiedź wczesną zanotowała również największy postęp niepełnosprawności mierzony w skali EDSS: przyrost EDSS w tej grupie wyniósł 59% w porównaniu z grupą I (34%) czy grupą III (44%).

Po kolejnych 48 mies. obserwacji 30% wszystkich badanych spełniało przyjęte kryteria 6-m postępu niepełnosprawności. Najwyższy odsetek (41%) dotyczył badanych z grupy II, jednak 6m-CDP zaobserwowano również u 21% chorych z grupy I i 12% z grupy III. Ponadto stwierdzono, że około połowy chorych w grupach z aktywnością kliniczną oraz aktywnością kliniczną i radiologiczną jednocześnie osiągnęło próg potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 48 mies. obserwacji.

Pacjenci z grupy I nie osiągnęli przyjętego progu niepełnosprawności do 48 miesiąca od włączenia leczenia lekami o umiarkowanej skuteczności. Dla porównania dla grupy II z aktywnością kliniczną było to 36 mies. W grupie badanych z nieoptymalną odpowiedzią wykazujących wyłącznie aktywność radiologiczną w ciągu pierwszego roku leczenia czas do osiągnięcia postępu niepełnosprawności był zależny od rodzaju stwierdzanych zmian w MRI. W grupie z obecnością nowych zmian Gd+ obserwowano spadek odsetka badanych, którzy nie osiągnęli 6-mCDP już po 24 mies., podczas gdy w grupie z obecnością nowych zmian T2 po 48 mies. W grupie z jednoczesną aktywnością kliniczną i radiologiczną czas do osiągnięcia 6-mCDP wynosił 24 mies.

Badani, którzy doznali minimum 1 rzutu choroby w ciągu pierwszego roku leczenia, mieli 4-krotnie wyższe ryzyko postępu niepełnosprawności mierzonej na podstawie 6m-CDP (HR=3,93) niż pacjenci, którzy utrzymali parametr NEDA-3. Również badani, u których stwierdzono zarówno rzuty choroby, jak i aktywność radiologiczną, mieli 3-krotnie wyższe ryzyko postępu niepełnosprawności w porównaniu z grupą I (HR=3,01). W grupie badanych wykazujących wyłącznie aktywność radiologiczną nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia niepełnosprawności po 4 latach (HR=1,53, bez istotności statystycznej).

Po 5 latach obserwacji parametr NEDA-3 utrzymało 29 pacjentów (18% całej grupy badanej). Stwierdzono, że najczęstszą przyczyną utraty NEDA była aktywność radiologiczna (65%).

Uzyskane wyniki badań wskazują na niekorzystny profil prognostyczny w grupie z suboptymalną odpowiedzią na leczenie po 12 mies. W tej grupie stwierdzono najwyższy odsetek badanych wykazujących cechy aktywności choroby w ciągu kolejnych 4 lat oraz najkrótszy czas do osiągnięcia przyjętego progu niepełnosprawności.

Wnioski:

W ciągu pierwszego roku terapii lekami platformowymi częściej obserwuje się aktywność radiologiczną niż kliniczną. Parametr NEDA po pierwszych 12 mies. zachowuje 47% badanych.

Wystąpienie rzutów choroby i/lub zmian Gd+ w okresie pierwszego roku terapii immunomodulującej jest związane z wyższym ryzykiem postępu niepełnosprawności w ciągu

kolejnych 4 lat, co wskazuje na konieczność szybkiej eskalacji leczenia u pacjentów z aktywnością choroby.

Najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym w ciągu pierwszego roku terapii są rzuty choroby. Wystąpienie nawet 1 rzutu w początkowym okresie leczenia znacząco pogarsza rokowanie i wymaga bezzwłocznej modyfikacji terapii.

Obecność zmian T2 w badaniu MR po pierwszych 12 mies. leczenia nie jest związana z postępem niepełnosprawności w ciągu kolejnych 4 lat, co częściowo może wynikać z „resztkowej" aktywności po włączeniu leczenia.

Ocena aktywności choroby w pierwszym roku leczenia może być czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie w kolejnych latach i pomaga zidentyfikować pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie, zagrożonych postępem niepełnosprawności w kolejnych latach.

Utrzymanie parametru NEDA-3 po pierwszym roku leczenia jest związane z mniejszym postępem niepełnosprawności po 5 latach, ale nie jest idealnym czynnikiem predykcyjnym progresji choroby. Istnieje konieczność uzupełnienia tego parametru o dodatkowe wskaźniki uwzględniające proces zapalny i neurodegenerację, które mogłyby zostać wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej w celu identyfikacji konieczności zmiany leczenia.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, wczesna odpowiedź na leczenie, NEDA-3.