

Leczenie interferonami beta i octanem glatirameru a spowolnienie progresji niesprawności u chorych na stwardnienie rozsiane

Alina Kułakowska, Wiesław Drozdowski

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym, najczęściej przebiegającą pod postacią rzutów i remisji. W wyniku nieprawidłowego działania układu odpornościowego dochodzi do demielinizacji, a następnie neurodegeneracji, której konsekwencją jest nieodwracalny postęp niesprawności. Głównymi celami leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRSM) jest zmniejszenie częstości rzutów, zahamowanie postępu niesprawności i zmian radiologicznych. Do leków I rzutu, stosowanych w leczeniu RRSM, należą interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru. W pracy dokonano przeglądu badań rejestracyjnych oraz długoterminowych dokumentujących wpływ wymienionych leków na postęp niesprawności u pacjentów z RRSM. Z przeanalizowanych badań rejestracyjnych wynika, że interferon beta 1a hamuje postęp niesprawności w tej grupie chorych. Również długoterminowe badania obserwacyjne wskazują na korzystny efekt działania leków I rzutu, podkreślając jego zależność od wczesnego rozpoczęcia leczenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (4): 145–156

Słowa kluczowe: interferon beta, octan glatirameru, stwardnienie rozsiane, spowolnienie postępu niesprawności, EDSS

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym. Stanowi drugą co do częstości, po urazach, przyczynę niesprawności osób młodych. Uszkodzeniu ulegają nie tylko oligodendrocyty formujące mielinę, ale również neurony. Dane epidemiologiczne wskazują, że choroba występuje u niemal 2,5 mln osób na całym świecie [1–3]. U większości chorych występuje tak zwana postać rzutowo-remisyjna (RRSM), w której dochodzi do naprzemiennego zaostrzenia objawów neurologicznych z towarzyszącym aktywnym miejscowym procesem zapalnym w OUN oraz okresów remisji choroby. Część z objawów pojawiających się podczas rzutu utrzymuje się w okresie remisji choroby, co powoduje postępujące narastanie niesprawności psychoruchowej pogarszającej jakość życia chorych [4–6]. Niesprawność w przebiegu SM jest czynnikiem decydującym o możliwościach codziennego funkcjonowania pacjenta, wpływa na jego życie osobiste, zawodowe i relacje społeczne. Dlatego zapobieganie rozwojowi niesprawności jest jednym z najważniejszych celów leczenia w SM.

W badaniach obserwacyjnych prowadzonych w dużych populacjach chorych nie określono jednoznacznie czasu między rozpoczęciem się choroby a wystąpieniem kluczowych punktów rozwoju niesprawności. Confavreux i wsp. [7] podają, że w grupie 1562 pacjentów z RRSM mediana uzyskania 4 punktów w *Extended Di-*

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Alina Kułakowska
 Klinika Neurologii
 Uniwersytet Medyczny
 ul. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
 tel.: 85 746 83 26, faks: 85 746 86 08
 e-mail: alakul@umb.edu.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 4, 145–156
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
 Copyright © 2014 Via Medica

Tabela 1. Rozszerzona Skala Nieprawności Ruchowej (EDSS, *Extended Disability Status Scale*), z naniesionymi kluczowymi wskaźnikami postępu nieprawności [8] (wyróżnione pogrubioną czcionką pkt. 4., 6. i 8. to momenty przełomowe w przebiegu choroby)

0	Norma (prawidłowy wynik badania neurologicznego)
1	Całkowita sprawność ruchowa (minimalne objawy w jednym punkcie FS)
1,5	Pełna sprawność przy obecnych minimalnych objawach neurologicznych
2	Dyskretna nieprawność ruchowa (minimalne upośledzenie w jednym punkcie FS)
2,5	Nieznaczna nieprawność ruchowa
3	Nieprawność średniego stopnia (umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie FS albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 punktach FS; chory w pełni chodzący)
3,5	Umiarkowana nieprawność ruchowa
4	Względnie duża nieprawność (chory w pełni chodzący bez pomocy oraz zdolny do samoobsługi > 12 h/dziennie mimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4; zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku)
4,5	Średnio ciężka nieprawność ruchowa
5	Dość duża nieprawność, możliwy dystans do pokonania przez chorego do 200 m (chory zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku ok. 200 m, nieprawność ruchowa całkowicie upośledzająca wykonywanie codziennych czynności)
5,5	Ciężka nieprawność ruchowa, zdolność do pokonania 100 m
6	Duża nieprawność, chory porusza się o jednej kuli (stosowane okresowe lub jednostronne stałe wspomaganie — laska, kula, podciąg — konieczne do przejścia ok. 100 m z odpoczynkiem lub bez niego)
6,5	Chory poruszający się o dwóch kulach
7	Bardzo duża nieprawność, chory może się poruszać na wózku inwalidzkim, zdolny do samodzielnego przesiadania się (chory niezdolny do przejścia > 5 m nawet z pomocą: poruszający się głównie na wózku — przebywa na nim > 12 h/dziennie)
7,5	Chory jeżdżący na wózku, niezdolny do samodzielnego przesiadania się
8	Prawie całkowita nieprawność, chory leżący, zdolny do podstawowej samoobsługi (chory porusza się jedynie na wózku lub jest nim wozony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia; zachowanych wiele czynności samoobsługi, zwykle potrafi efektywnie używać kończyn górnych)
8,5	Chory leżący, częściowo zdolny do podstawowej samoobsługi
9	Całkowita nieprawność, chory wymagający opieki (chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść)
9,5	Chory niezdolny do połykania i mówienia
10	Zgon (śmierć z powodu stwardnienia rozsianego)

FS (*functional system*) — podskale funkcjonalne służące do oceny sprawności w zakresie układów piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, wzrokowego, czynności zwieraczy odbytu i pęcherza moczowego oraz innych funkcji mózgowych

sability Status Scale (EDSS) wynosiła 11,4 roku (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 10,5–12,3), 6 punktów — 23,1 roku (95% CI 20,1–26,1), a 7 — 33,1 roku (95% 29,2–37,0) (tab. 1) [8]. Dane Międzynarodowej Federacji Stwardnienia Rozsianego (*Multiple Sclerosis International Federation*) wskazują, że w wyniku uszkodzeń spowodowanych przez chorobę co najmniej 15% chorych na SM jest zmuszonych korzystać z wózka inwalidzkiego [9].

Wykazano również, że częstość rzutów w pierwszych 2 latach trwania choroby jest prognostykiem narastania nieprawności w czasie. Ebers [10] w opisie naturalnego przebiegu SM, badając populację 25 000 pacjentów, stwierdził, że jeżeli chory w trakcie pierwszych 2 lat doświadczy 5 lub więcej rzutów, to po 3 latach wystąpi u niego umiar-

kowana nieprawność (3 pkt. w EDSS; tab. 1), a po 7 latach będzie miał trudności w chodzeniu i będzie wymagał pomocy w przejściu 100 metrów (6 pkt. w EDSS) [10]. Podobne obserwacje poczynili też Weinshenker i wsp. [11]. Z jednej strony przyjmuje się, że ryzyko postępu nieprawności do poziomu 6, 8 i 10 punktów w EDSS (tab. 1) zwiększa się 3-krotnie wraz z każdym kolejnym rzutem choroby w ciągu pierwszych 2 lat. Z drugiej strony jednak wysuwane są też argumenty, które poddają w wątpliwość bezpośredni wpływ liczby i częstotliwości rzutów choroby na postęp nieprawności [10].

W badaniach klinicznych leków stosowanych u chorych na RRSM najczęściej analizowanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest zmniejszenie częstości rzutów choroby, wyrażane

jako współczynnik rzutów w określonym czasie, najczęściej w ciągu 1 roku. Ocena postępu niesprawności, definiowanego w różny sposób, stanowi zazwyczaj kolejny punkt końcowy tych badań.

Do leków I rzutu stosowanych od wielu lat w leczeniu RRSM należą interferony beta (IFN β) 1a i 1b oraz octan glatirameru (GA, *glatiramer acetate*). Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem wszystkie te leki zmniejszają częstość rzutów choroby, a IFN β 1a spowalnia postęp niesprawności [12–15]. U pacjentów z bardziej aktywną chorobą lub po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu stosowane są leki II rzutu, takie jak natalizumab i fingolimod [16, 17].

Celem pracy jest przegląd dostępnego piśmiennictwa pod kątem oceny wpływu leków stosowanych w I linii leczenia postaci RRSM (IFN β , GA) na zmniejszenie progresji niesprawności.

Skale oceny niesprawności

Najpowszechniej stosowaną skalą służącą do oceny postępu niesprawności ruchowej u pacjentów z SM jest Rozszerzona Skala Niesprawności Kurtzkiego (EDSS) opracowana i opublikowana przez autora w 1983 roku [8]. Skala ta jest rozszerzoną wersją stosowanej wcześniej Skali Niesprawności Ruchowej (*Disability Status Scale*). Rozszerzona Skala Niesprawności Kurtzkiego opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym, odpowiednio w każdym układzie czynnościowym (FS, *functional system*): widzenie, układ piramidowy, układ mózdkowy, pień mózgu, funkcje czuciowe, czynności zwieraczy pęcherza i odbytu, funkcje mózgowie i inne. Punktacja w EDSS waha się od 0 do 10 (0 pkt. oznacza prawidłowy wynik badania neurologicznego, tj. prawidłową sprawność ruchową, a 10 — zgon pacjenta z powodu SM). Im wyższa punktacja w skali, tym większy stopień niesprawności. Za przełomowe dla historii choroby i jakości życia pacjentów uważa się uzyskanie 4, 6 i 8 punktów (tab. 1). Wynik w EDSS pozwala ocenić stopień niesprawności chorego w określonym punkcie czasu oraz progresję niesprawności w miarę trwania choroby. Utrwalona progresja niesprawności (nieodwracalne zwiększenie niesprawności) w badaniach jest najczęściej definiowana jako zmiana o 1 lub 2 punkty w EDSS utrzymująca się przez określony czas — zazwyczaj 3–6 miesięcy. W badaniach analizuje się również średnią zmianę punktacji w EDSS w czasie oraz odsetek pacjentów osiagających kluczową punktację w tej skali.

Inną skalą stosowaną do oceny niesprawności u chorych na SM jest Złożony Wskaźnik Oceny Funkcji w SM (MSFC, *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Pozwala niezależnie ocenić trzy rodzaje objawów klinicznych SM — sprawność kończyn dolnych, sprawność rąk i funkcje poznawcze. Dzięki temu MSFC dokładniej oddaje stan kliniczny chorego niż EDSS [18, 19]. Niemniej jednak to EDSS jest najpowszechniej stosowanym narzędziem w badaniach skuteczności hamowania progresji niesprawności u chorych na SM.

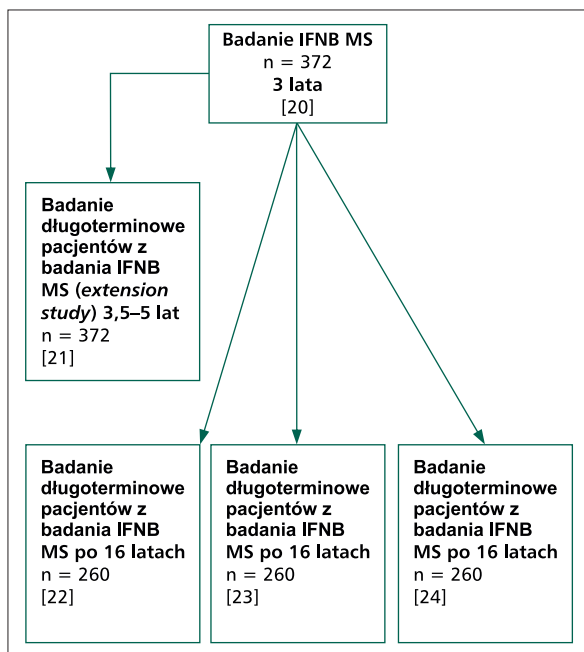
Kryteria wyszukiwania piśmiennictwa

Oceny efektu leczenia za pomocą IFN β 1a i 1b oraz GA u chorych na RRSM dokonano, analizując najważniejsze badania rejestracyjne tych leków i prace opisujące długoterminowe obserwacje pacjentów biorących udział w powyższych badaniach. W niniejszej pracy podczas analizy wpływu leczenia na ograniczenie postępu niesprawności uwzględniono dane z ogólnodostępnych prac w języku angielskim opublikowanych między kwietniem 1993 i styczniem 2013 roku. Hasłami używanymi podczas przeszukiwania bazy *PubMed* były: kluczowe badania rejestracyjne III fazy — IFN β 1a (*Avonex*[®] i *Rebif*[®]), IFN β 1b (*Betaferon*[®]/*Betaseron*[®]), octan glatirameru (*Copaxone*[®]) w RRSM, a także długoterminowe badania obserwacyjne (LTF, *long-term observational studies*) pacjentów z kluczowych badań dotyczących IFN β i GA w RRMS. W pracy uwzględniono dane z 20 publikacji dotyczących najważniejszych badań rejestracyjnych leków I rzutu oraz długoterminowych obserwacji będących kontynuacją wyżej wymienionych badań III fazy IFN β 1a i 1b oraz GA.

Interferon beta 1b

Kluczowe badania rejestracyjne

Na rycinie 1 przedstawiono najważniejsze badania rejestracyjne i długoterminowe IFN β 1b. Wyniki wielośrodowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania rejestracyjnego dotyczącego IFN β 1b opublikowano w 1993 roku [20]. Badanie IFNB MS objęło 372 pacjentów z RRSM, u których wystąpiły przynajmniej 2 rzuty choroby w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania. Niesprawność badanej populacji oceniana na początku badania wahała się od 0 do 5,5 punktów w EDSS. Uczestników podzielono na 3 grupy otrzymujące w postaci podskórnych iniekcji co drugi dzień 250 μ g IFN β 1b, 50 μ g IFN β 1b oraz placebo. Po 2 latach badania roczny wskaźnik



Rycina 1. Zestawienie wybranych badań dotyczących interferonu beta 1b; IFNB MS — *IFNB Multiple Sclerosis*

rzutów u pacjentów przyjmujących IFN β 1b był niższy niż u pacjentów z grupy placebo i wynosił, odpowiednio, u pacjentów otrzymujących większą dawkę leku — 0,84, u pacjentów przyjmujących 50 μg interferonu — 1,17, a u pacjentów otrzymujących placebo — 1,27. Jednocześnie stwierdzono korzystny wpływ leczenia większą dawką IFN β 1b na radiologiczny obraz choroby oceniany w badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Nie zaobserwowano natomiast statystycznie znamiennych różnic w postępie niesprawności w badanych grupach. Po 3 latach trwania badania postęp niesprawności (definiowany jako wzrost punktacji w EDSS ≥ 1 pkt utrzymujący się przez 3 miesiące) stwierdzono u 20% pacjentów z grupy otrzymującej 250 μg IFN β 1b ($p = 0,161$ v. placebo), u 28% pacjentów z grupy leczonej mniejszą dawką IFN β 1b i u 28% pacjentów z grupy otrzymującej placebo [20].

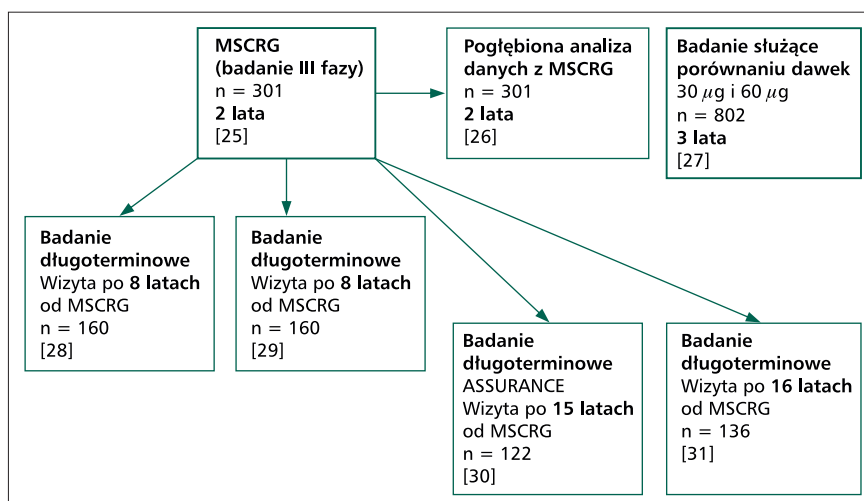
Łącznie badanie kontynuowano przez ponad 4 lata, do momentu zarejestrowania IFN β 1b. W tym czasie zaobserwowano stabilny, korzystny wpływ leczenia na częstość i nasilenie rzutów SM oraz liczbę zmian widocznych w obrazach MR, jednak nadal nie potwierdzono znaczącego wpływu na zahamowanie postępu niesprawności. Trwały postęp niesprawności (definiowany jako wzrost punktacji w EDSS ≥ 1 pkt utrzymujący się przez 3 miesiące) stwierdzono u niższego odsetka

pacjentów otrzymujących większą dawkę IFN β 1b (35%) niż u pacjentów z grupy przyjmującej placebo (46%) i chorych otrzymujących mniejszą dawkę IFN β 1b (47%), ale różnica ta nie była znamienna statystycznie ($p = 0,096$). Gdy analizę przeprowadzono z podziałem na grupy według wyjściowej punktacji w EDSS, również nie obserwowano znaczących różnic; wśród pacjentów z wynikiem poniżej 3 punktów pogorszenie odnotowano u 36% leczonych większą dawką IFN β 1b i u 51% otrzymujących mniejszą dawkę leku oraz u 45% z grupy przyjmującej placebo ($p = 0,535$). Wśród pacjentów z niesprawnością ocenioną na 3 lub więcej punktów stwierdzono pogorszenie u 34% otrzymujących większą dawkę i 44% otrzymujących mniejszą dawkę IFN β 1b oraz u 47% z grupy przyjmującej placebo ($p = 0,087$) [21].

Długoterminowe obserwacje pacjentów z badań rejestracyjnych

Ebers i wsp. [22] po 16 latach od zakończenia badania rejestracyjnego IFNB MS przeprowadzili analizę stanu klinicznego 260 (70%) objętych nim pacjentów. W okresie 16 lat 85,8% chorych stosowało IFN β 1b w dawce 250 μg przez określony czas, 10,8% chorych kontynuowało leczenie IFN β 1b przez ponad 80% czasu. Średni całkowity czas stosowania leku w większej dawce, licząc od początku badania rejestracyjnego, wynosił 7,9 roku. Łącznie 113 chorych uzyskało 6 punktów w EDSS — 45,6% z grupy przyjmującej placebo w badaniu rejestracyjnym, 38,8% z grupy leczonej 50 μg IFN β 1b i 45,8% z grupy leczonej 250 μg IFN β 1b (brak znamienności statystycznej). Analiza subpopulacji chorych wyodrębnionej ze względu na czas leczenia dawką 250 μg IFN β 1b wykazała wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia 6 punktów w EDSS przez chorych stosujących lek przez mniej niż 10% i przez 10–79% czasu w porównaniu z grupą leczonych przez ponad 80% czasu (38,6%, 46,9% i 35,7%, odpowiednio) [22].

W 2011 roku Goodin i wsp. [23] opublikowali wyniki odległej analizy stopnia zaawansowania niesprawności (LTF) w tej samej populacji 260 pacjentów z badania rejestracyjnego IFNB MS. Analizie poddano jedynie wyniki chorych przyjmujących większą dawkę IFN β 1b wynoszącą 250 μg . Jako wynik negatywny przyjęto: 1) osiągnięcie 6 lub więcej punktów w EDSS, 2) konieczność używania wózka inwalidzkiego, 3) progresję choroby w postaci wtórnie postępującą, 4) zgon, 5) kombinację objawów 1.–4. Po uwzględnieniu wielu parametrów mogących wpływać na przebieg choroby, stwierdzo-



Rycina 2. Zestawienie wybranych badań dotyczących interferonu beta 1a w postaci do podawania domięśniowego; MSCRG — *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group*

no, że długotrwałe, systematyczne leczenie IFN β 1b obniża ryzyko wystąpienia wyniku negatywnego zdefiniowanego jak opisano wyżej o 60–70% w porównaniu z brakiem takiego leczenia (współczynnik hazardu [HR, *hazard ratio*] = 0,423; 95% CI; 0,275, 0,651; $p < 0,0001$). Należy jednak podkreślić, że ta zależność utrzymywała się przez pierwsze 10 lat po zakończeniu pierwotnego badania klinicznego, a w następnych latach uległa odwróceniu. Dodatkowym parametrem wpływającym na rokowanie był wyjściowy stopień niesprawności, określony jako 2 lub więcej punktów w EDSS [23]. W tej grupie pacjentów ($n = 260$) średnia liczba punktów w EDSS w momencie rozpoczęcia badania rejestracyjnego wynosiła 2,89 — zwiększyła się o 0,05 (odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 1,33) punktu w ciągu 2 lat trwania tego badania i o 2,28 (SD 2,04) punktu w okresie 16 lat obserwacji. W momencie przeprowadzenia LTF średnia punktacja w EDSS w tej grupie pacjentów wynosiła 5,17 (SD 2,43), 43,5% (113/260) pacjentów uzyskało przynajmniej 6 punktów w EDSS, u 40% (104/260) stwierdzono progresję choroby w postaci wtórnie postępującą, a u 53,8% zaobserwowano pojawienie się jednego z opisanych wyżej wyników negatywnych [24].

Interferon beta 1a — postać do podawania domięśniowego

Kluczowe badania rejestracyjne

Zestawienie kluczowych badań rejestracyjnych nad IFN β 1a do podawania domięśniowego oraz długoterminowych badań przedstawiono na rycinie 2. Wyniki pierwszego, dużego, wie-

lośrodkowego badania dotyczącego IFN β 1a przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego grupą placebo (MSCRG, *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group*) opublikowano w 1996 roku [25]. Objęto nim 301 chorych na RRSM o stopniu niesprawności między 1 a 3,5 punktu w EDSS i z co najmniej 2 rzutami choroby w ciągu 3 lat poprzedzających rozpoczęcie badania. Raz w tygodniu pacjentom z badanej grupy ($n = 158$) podawano domięśniowo 30 μg IFN β 1a, a osobom z grupy kontrolnej ($n = 143$) — placebo. Po 2 latach obserwacji stwierdzono statystycznie znamienne 32-procentowe zmniejszenie częstości rzutów (roczny wskaźnik rzutów wynosił 0,61 w grupie przyjmującej IFN β 1a i 0,90 w grupie otrzymującej placebo) oraz wydłużenie czasu do wystąpienia trwałej progresji niesprawności mierzonej w EDSS (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie pacjentów leczonych IFN β 1a ($p = 0,02$). Progresję niesprawności o co najmniej jeden punkt w EDSS utrzymującą się przez 66 miesięcy stwierdzono u 21,9% pacjentów leczonych IFN β 1a i u 34,9% otrzymujących placebo (37-proc. redukcja ryzyka progresji). W grupie przyjmującej IFN β 1a pogorszenie rzędu 2,5 punktu w EDSS odnotowano jedynie u 2,4% pacjentów, zaś w grupie przyjmującej placebo — u 11,4% uczestników. Obliczono, że prawdopodobieństwo trwałej progresji niesprawności (wyrażonej jako wzrost punktacji w EDSS ≥ 1 , utrzymujący się przez 6 miesięcy) podczas pierwszego roku badania wynosiło 12,5% u pacjentów przyjmujących IFN β 1a i 22% u otrzy-

mujących placebo. W drugim roku prawdopodobieństwo trwałego postępu niesprawności wynosiło odpowiednio 10,8% w grupie leczonej IFN β 1a i 16,5% w grupie otrzymującej placebo [25].

Pogłębioną analizę wyników badania rejestracyjnego MSCRG opublikowali rok później Rudick i wsp. [26]. Ich zdaniem korzyści ze stosowania IFN β 1a w odniesieniu do spowolnienia postępu niesprawności były znaczące niezależnie od przyjętej definicji trwałej progresji niesprawności (w oryginalnej pracy pogorszenie o 1 pkt w EDSS utrzymujące się przez 6 miesięcy, w pracy Rudick i wsp. pogorszenie o 2 pkt. utrzymujące się przez 6 miesięcy lub o 1 pkt utrzymujące się przez rok). Po zastosowaniu rozszerzonych metod analizy statystycznej oraz przyjęciu bardziej rygorystycznej definicji postępu niesprawności (pogorszenie o 2 pkt. w EDSS lub o 1 pkt, ale utrzymujące się przez rok) w grupie leczonej IFN β 1a stwierdzono redukcję ryzyka trwałej progresji niesprawności odpowiednio o 67% i 61%. Analiza stopnia niesprawności podczas wizyty po 130 tygodniach leczenia wykazała, że średnia punktacja w EDSS w grupie chorych przyjmujących IFN β 1a wynosiła 2,7 punktu, a w grupie otrzymującej placebo — 3,4. W grupie przyjmującej IFN β 1a 4 lub więcej punktów w EDSS osiągnęło 5% pacjentów, a w grupie otrzymującej placebo — 14% pacjentów ($p = 0,014$); 6 i więcej punktów w EDSS (brak możliwości samodzielnego chodzenia) osiągnął tylko 1% chorych leczonych IFN β 1a i 7% otrzymujących placebo ($p = 0,028$) [26].

W 2002 roku Clanet i wsp. [27] opublikowali wyniki badania, którego celem było porównanie efektywności dawek 30 μ g i 60 μ g IFN β 1a w leczeniu RRSM. Badanie to, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, trwało 36 miesięcy i wzięło w nim udział 802 pacjentów z niesprawnością rzędu 2,0–5,5 punktu w EDSS. W obu grupach (przyjmującej 30 μ g i 60 μ g IFN β 1a) stwierdzono takie samo ryzyko postępu niesprawności [27].

Długoterminowe obserwacje pacjentów z badań rejestracyjnych

W 1996 roku 160 pacjentów spośród 172 biorących udział w badaniu rejestracyjnym (MSCRG) wzięło udział w badaniu długoterminowych efektów działania IFN β 1a. Badanie obejmowało analizę danych zgromadzonych podczas jednej wizyty, po 8 latach od rozpoczęcia stosowania IFN β 1a. Fisher i wsp. [28] stwierdzili, że zmiany objętości mózgu (wyrażone jako stosunek obję-

tości miąższu do objętości całego mózgu [BPF, *brain parenchymal fraction*]) dowiodły istnienia pozytywnej korelacji ze stopniem niesprawności w EDSS i MSFC. Autorzy pracy zasugerowali, że wskaźnik BPF można stosować jako zastępczy marker biologiczny stopnia zaawansowania niesprawności u pacjentów z RRSM [28].

Wyniki kolejnej długoterminowej obserwacji, obejmującej 160 pacjentów uczestniczących w badaniu rejestracyjnym MSCRG, opublikowali w 2010 roku Rudick i wsp. [29]. Spośród 160 pacjentów 79 pierwotnie otrzymywało IFN β 1a, a 81 — placebo. Po zakończeniu badania MSCRG około 50% jego uczestników z obu grup otrzymywało różne leki łagodzące objawy SM. Po 8 latach stwierdzono, że pacjenci z grupy leczonej wyjściowo IFN β 1a wykazywali mniejszy stopień niesprawności według EDSS; 4 punkty w EDSS uzyskało 44,3% pacjentów leczonych IFN β 1a i 65,4% pacjentów z grupy przyjmującej placebo, a punktację co najmniej 5, odpowiednio, 34,2% i 54,3% pacjentów z obu grup (w obu przypadkach różnice znamienne statystycznie). Kluczowym wnioskiem z długoterminowego badania było stwierdzenie pozytywnego wpływu wczesnie rozpoczętego leczenia IFN β 1a na postęp niesprawności w RRSM i określenie wystąpienia trwałej progresji niesprawności w początkowym okresie leczenia jako silnego predyktora większej niesprawności w przyszłości [29].

W 2010 roku Bermel i wsp. [30] opublikowali wyniki kolejnej długoterminowej obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu rejestracyjnym MSCRG (ASSURANCE, *Avonex Fifteen-year Long-term Follow-up of Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: ASSESSment of Drug Utilization, EaRly TreAtmeNt, and Clinical Outcomes*). Analizowano dane otrzymane w wyniku jednorazowego badania 122 pacjentów po 15 latach od randomizacji do badania MSCRG. Na początku badania MSCRG średnia punktacja w EDSS u 122 chorych wynosiła 2,2, po 2 latach — 2,6 (u 23,8% pacjentów zaobserwowano pogorszenie o 1 pkt), po 8 latach średnia punktacja w EDSS wzrosła do 3,9, a po 15 latach wynosiła 5,1 punktu. W chwili badania po 15 latach od randomizacji do badania MSCRG 46% ($n = 56$) uczestników było leczonych domięśniowym IFN β 1a (średni czas stosowania 12,1 roku v. 6,4 roku u pozostałych uczestników niestosujących IFN β 1a w momencie badania). Grupę stosującą IFN β 1a cechowały istotnie statystycznie niższy średni wynik w EDSS w porównaniu z grupą nieprzyjmującą IFN β 1a w momencie badania (4,4 v. 5,7;

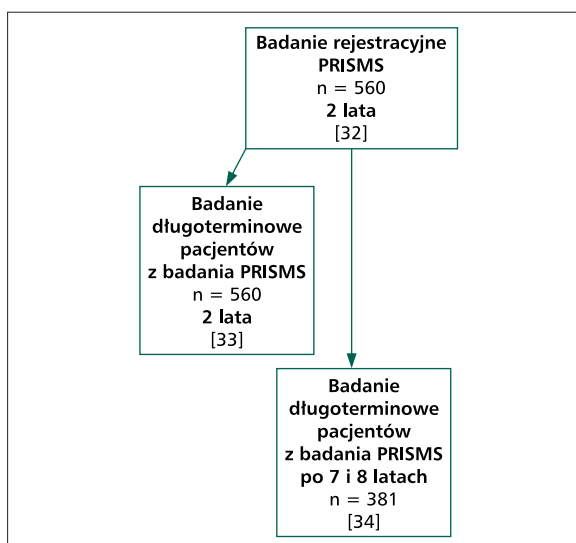
$p = 0,011$) oraz istotnie statystycznie mniejsza średnia zmiana punktacji w EDSS w stosunku do wartości wyjściowych (włączenie do badania MSCRG) — średnia zmiana o 2,3 punktu u pacjentów przyjmujących IFN β 1a w porównaniu z 3,3 punktu w grupie nieleczonej IFN β 1a ($p = 0,011$). W grupie pacjentów dłużej leczonych IFN β 1a rzadziej obserwowano progresję niesprawności do kluczowych punktów w EDSS. Odsetek pacjentów z liczbą punktów w EDSS co najmniej 4 wynosił 64% w porównaniu z 83% ($p = 0,062$); z liczbą punktów w EDSS co najmniej 6 — 32% w porównaniu z 62% ($p = 0,007$) i z liczbą punktów w EDSS co najmniej 7 — 9% w porównaniu z 33% w grupie krócej stosującej IFN β 1a ($p = 0,008$). U pacjentów aktualnie leczonych IFN β 1a obserwowano także mniejszą progresję niesprawności w czasie — u 26,8% pacjentów stosujących domięśniowo IFN β 1a przez średnio 12,1 roku wynik w EDSS pozostawał stabilny (zmiana o < 1 pkt od czasu włączenia do badania MSCRG) w porównaniu z 16,7% stosujących IFN β 1a przez średnio 6,4 roku ($p = 0,326$), u 35,7% zmiana punktacji w EDSS wynosiła mniej niż 2 punkty, a u 51,8% mniej niż 3 punkty (v. odpowiednio 19,7% w grupie kontrolnej [$p = 0,114$] i 27,3% [$p = 0,006$]). Autorzy badania stwierdzili, że długoterminowe stosowanie domięśniowego IFN β 1a wiązało się ze znacząco mniejszą progresją niesprawności, lepszą jakością życia i większą niezależnością chorych od opieki innych osób [30].

Ostatnią dostępną publikacją na temat progresji niesprawności u pacjentów objętych badaniem MSCRG jest praca Bermel i wsp. opublikowana w 2013 roku [31]. Autorzy zaobserwowali istotną korelację między aktywnością choroby (zaostrezenia i zmiany w MR) w pierwszych 2 latach terapii za pomocą IFN β 1a a stopniem niesprawności po 15 latach. Głównym wnioskiem z tej obserwacji jest wskazanie na konieczność obrazowego monitorowania zmian w OUN u leczonych IFN β 1a, co pozwala na lepszą identyfikację chorych mogących odnieść długoterminową korzyść z terapii [31].

Interferon beta 1a — postać do podawania podskórnego

Kluczowe badania rejestracyjne

Zestawienie kluczowych badań rejestracyjnych oraz badań długoterminowych dotyczących IFN β 1a do podawania podskórnego przedstawiono na rycinie 3. Kluczowym badaniem skuteczności IFN β 1a, postaci do podawania podskórnego w leczeniu RRSM, było badanie *Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously*



Rycina 3. Zestawienie wybranych badań dotyczących interferonu beta 1a w postaci do podawania podskórnego; PRISMS — *Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously* i *Multiple Sclerosis*

i *Multiple Sclerosis* (PRISMS), którego wyniki opublikowano w 1998 roku [32]. Było to duże wieloosrodkowe badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z uwzględnieniem grupy przyjmującej placebo. Przez 2 lata podawano w nim podskórnym IFN β 1a w dwóch dawkach, 22 μ g i 44 μ g, 3 razy w tygodniu. W sumie w badaniu wzięło udział 560 pacjentów; 189 i 184 przypisano do grup otrzymujących odpowiednio 22 μ g i 44 μ g IFN β 1a, a 187 — do grupy kontrolnej (placebo). Na początku badania stopień niesprawności pacjentów wynosił 0–5,0 punktów w EDSS. Stwierdzono, że obie badane dawki IFN β 1a obniżyły ryzyko rzutu odpowiednio o 27% (22 μ g) i 33% (44 μ g). Zaobserwowano również, że IFN β 1a w badanych dawkach hamował progresję niesprawności definiowaną jako pogorszenie o 1 punkt w EDSS utrzymujące się przez 3 miesiące. Średni czas do wystąpienia trwałej progresji niesprawności w obu badanych grupach aktywnie leczonych był znacząco dłuższy ($p < 0,005$) niż w grupie otrzymującej placebo. W grupie przyjmującej 44 μ g IFN β 1a wynosił 21,3 miesiąca, w grupie przyjmującej 22 μ g IFN β 1a — 18,5 miesiąca, a w grupie otrzymującej placebo — 11,9 miesiąca. Gdy analizie poddano populację pacjentów o wysokiej niesprawności na początku badania ($> 3,5$ pkt. w EDSS), stwierdzono, że średni czas do pogorszenia o 1 punkt w EDSS był znacząco dłuższy

w porównaniu z grupą otrzymującą placebo tylko w grupie leczonej większą dawką interferonu (7,3 miesiąca v. 21,3 miesiąca) [32].

Długoterminowe obserwacje pacjentów z badań rejestracyjnych

Po zakończeniu fazy podwójnie ślepej badanie kontynuowano przez kolejne 2 lata, z tym że grupę przyjmującą placebo podzielono losowo na dwie grupy otrzymujące 22 μg lub 44 μg IFN β 1a. Pacjenci wyjściowo leczeni IFN β 1a kontynuowali leczenie dotychczasowymi dawkami (nazwano je odpowiednio R22 i R44). W grupach chorych, którzy wyjściowo w badaniu PRISMS otrzymywali placebo, po zastosowaniu IFN β 1a zaobserwowano zmniejszenie liczby rzutów choroby (w przypadku obu dawek). Niemniej jednak wyniki pacjentów aktywnie leczonych od początku badania PRISMS były lepsze. Czas do pierwszej potwierdzonej progresji niesprawności (wzrost ≥ 1 punkt w EDSS utrzymujący się > 3 miesiące) wynosił 42,1 miesiąca w grupie R44 oraz 24,2 miesiąca w grupie, w której wprowadzono leczenie IFN β 1a dopiero po 2 latach trwania badania PRISMS ($p = 0,047$). Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic zarówno między grupą R22 a grupą poddaną leczeniu z opóźnieniem, jak i między grupami R22 i R44. Pod koniec 4. roku trwania badania stwierdzono, że postęp niesprawności udało się zahamować (brak pogorszenia w EDSS) u 56% pacjentów z grupy R44, u 51% pacjentów z grupy R22 i u 46% pacjentów wyjściowo przyjmujących placebo (różnice nieistotne statystycznie). Analiza danych po 4 latach badania wykazała, że najmniej przypadków narastania niesprawności (potwierdzona zmiana o 1 pkt w EDSS) było w grupie R44 (0,17/pacjent/rok), a najwięcej w grupie, w której leczenie IFN β 1a włączono dopiero po 2 latach (0,24/pacjent/rok). Oznacza to, że pacjentów, u których doszło do pogorszenia niesprawności o co najmniej jeden punkt w EDSS, było o 29% mniej w grupie od początku leczonej IFN β 1a w większej dawce niż w grupie, która rozpoczęła terapię 2 lata później [33].

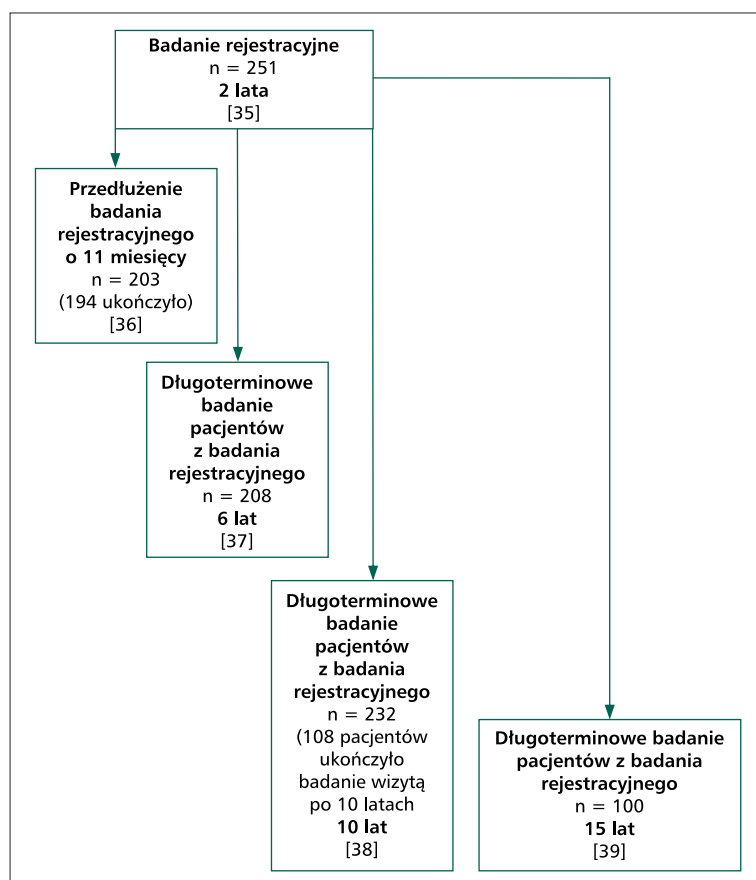
W 2006 roku Kappos i wsp. [34] opublikowali wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów objętych badaniem PRISMS. W celu oceny długofalowego działania IFN β 1a zaplanowano wizytę po 7 lub 8 latach od włączenia do tego badania. Oceniono 68,2% (382/560) pacjentów z badania rejestracyjnego PRISMS; 72% z nich było stale leczonych IFN β 1a. U chorych stosujących od momentu randomizacji do badania PRISMS więk-

szą dawkę IFN β 1a (44 μg) zaobserwowano niższe wartości w punktacji w EDSS i niższą częstotliwość rzutów w porównaniu z grupą początkowo przyjmującą placebo. W grupie chorych od początku leczonych większą dawką IFN β 1a pogorszenie o co najmniej 1 punkt w EDSS stwierdzono u 60,2% pacjentów, a w grupie chorych wyjściowo otrzymujących placebo — u 67,5%. Mediana czasu do pierwszego pogorszenia, wynosząca 5 lat, także była istotnie dłuższa w grupie chorych od początku aktywnie leczonych dawką 44 μg IFN β 1a niż u osób wyjściowo przyjmujących placebo, w przypadku których wynosiła 2,3 roku. Roczny wskaźnik rzutów był najniższy w grupie chorych od początku leczonych większą dawką IFN β 1a (0,60) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wyjściowo 22 μg IFN β 1a (0,63) i placebo (0,78). Stwierdzono także korzystny wpływ wczesnego leczenia większą dawką IFN β 1a na radiologiczną progresję choroby ocenianą w badaniu MR — rozległość ognisk uszkodzenia w obrazie T2 (*T2 burden of the disease*) była u tych chorych istotnie niższa niż pacjentów początkowo poddanych randomizacji do grupy przyjmującej placebo [34].

Octan glatirameru

Kluczowe badania rejestracyjne

Kluczowe badania dotyczące GA uwzględnione w niniejszej pracy przedstawiono na rycinie 4. Wyniki wieloośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania rejestracyjnego dotyczącego GA ukazały się w 1995 roku [35]. Badanie trwało 2 lata i wzięło w nim udział 251 chorych z RRSM. Uczestnicy otrzymywali raz dziennie GA w dawce 20 mg lub placebo, w postaci iniekcji podskórnej. Stopień niesprawności pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił 0–5 punktów w EDSS. Wskaźnik rzutów w czasie 2 lat poprzedzających badanie wynosił 1,45 na rok. Pod koniec 2-letniego okresu badania zanotowano o 29% mniej rzutów w grupie chorych aktywnie leczonych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo oraz niewielkie, nieistotne statystycznie, różnice w postępie utrwalonej niesprawności definiowanej jako zwiększenie punktacji w EDSS o 1 punkt, utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące. Po 2 latach odsetek chorych bez postępu niesprawności nie różnił się w sposób znamieny statystycznie między grupą leczoną GA a otrzymującą placebo i wynosił, odpowiednio, 78,4% oraz 75,4%. Inne parametry analizowane na podstawie punktacji EDSS to



Rycina 4. Zestawienie wybranych badań dotyczących octanu glatirameru

między innymi brak jakiegokolwiek zmiany w niej stwierdzany po 24 miesiącach u 54,4% pacjentów z grupy aktywnie leczonej i u 56,0% z grupy przyjmującej placebo ($p = 0,037$) [35].

W kolejnym roku przedłużono badanie nad GA w grupie 203 pacjentów o 1–11 miesięcy (średni czas obserwacji pacjentów wynosił 5,2 miesiąca w grupie otrzymującej GA oraz 5,9 miesiąca w grupie przyjmującej placebo). Wyniki przedłużonego badania potwierdziły skuteczność leku w zmniejszeniu wskaźnika rzutów SM. Nie obserwowano natomiast istotnego wpływu na trwałe postępy niesprawności definiowany podobnie jak w badaniu rejestracyjnym (zwiększenie punktacji EDSS o co najmniej jeden punkt utrzymujące się przez 3 miesiące), który stwierdzano u 23,2% pacjentów leczonych GA i u 29,48% pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,199$) [36].

Długoterminowe obserwacje chorych z badań rejestracyjnych

W 2000 roku opublikowano wyniki długoterminowego badania pacjentów z kluczowego

badania rejestracyjnego dotyczącego GA [37]. Po 6 latach od randomizacji do badania rejestracyjnego oceniono 208 chorych, którym po zakończeniu trwającego 35 miesięcy badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby umożliwiono kontynuację w otwartej fazie badania, w której wszyscy pacjenci stosowali GA w dawce 20 mg/dobę w postaci iniekcji podskórnych. Porównanie oceny niesprawności podczas pierwszej wizyty wejściowej i pod koniec badania długoterminowego wykazało, że u 50,5% spośród pacjentów od początku leczonych GA (101 chorych stosowało lek średnio > 5,5 roku) nie doszło do jej zmiany ($\pm 0,5$ pkt. w EDSS). Podczas 6 lat badania do trwałego postępu niesprawności doszło u 40,6% pacjentów długoterminowo leczonych GA. Wobec braku grupy kontrolnej wyniki te zestawiono z oczekiwanym postępowaniem niesprawności na podstawie danych o naturalnym przebiegu choroby, opublikowanych przez Weinshenkera i wsp. [11]; pogorszenie niesprawności — u 77% pacjentów, natomiast wyjściowa punktacja w EDSS była podobna, jak w długoterminowym kluczowym

badaniu rejestracyjnym GA [37].

Ford i wsp. [38] w 2006 roku opublikowali wyniki badania tej samej grupy chorych po 10 latach. Pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę GA, podzielono na podgrupy — kontynuujących leczenie przez 10 lat ($n = 108$, średni czas ekspozycji na lek 10,1 roku) i tych, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ($n = 124$, średni czas ekspozycji na GA 4,27 roku); część z nich po 10 latach wróciła na wizytę kontrolną. Jako definicję trwałego postępu niesprawności przyjęto zwiększenie punktacji w EDSS o co najmniej 1 punkt utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy. Szacunkowy czas do trwałego postępu niesprawności na podstawie przebiegu krzywej Kaplana-Meiera wynosił 8,82 roku w grupie pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Nie zaobserwowano znaczących różnic w postępie niesprawności między analizowanymi grupami pacjentów. Wśród chorych stale leczonych GA nie stwierdzono zmian w postępie niesprawności u 62% pacjentów, a w grupie, która przerwała udział w badaniu — u 55%. Po 10 latach badania mniejszy odsetek chorych kontynuujących leczenie GA, w porównaniu z grupą, która przerwała leczenie, osiągał kluczowe oceny w EDSS: 4 punkty, odpowiednio — 24% i 68% pacjentów, 6 punktów, odpowiednio — 8% i 50% i 8 punktów, odpowiednio — 1% i 10% chorych [38].

Ostatnia analiza wyników chorych przyjmujących GA miała miejsce 15 lat po rozpoczęcia leczenia. Nadal 100 pacjentów (43% spośród biorących udział w badaniu wyjściowym) kontynuowało leczenie GA i średni okres leczenia w tej grupie (uwzględniając fakt, że część z nich początkowo otrzymywała placebo) wynosił 13,6 roku (zakres 11,7–15,3 roku). Stwierdzono, że u 57% chorych z tej grupy nie doszło do pogorszenia niesprawności (zmiana w EDSS $\leq 0,5$ pkt.). Punktację w EDSS równą 4 osiągnęło 38% pacjentów, 18% uzyskało 6 punktów, a 3% — 8. U 35% chorych długoterminowo stosujących GA obserwowano przejście RRSM w postać wtórnie postępującą [39].

Podsumowanie

W tabeli 2 zestawiono dane dotyczące wpływu opisywanych wyżej leków na postęp niesprawności. Z randomizowanych badań rejestracyjnych leków I linii stosowanych w leczeniu RRSM wynika, że zarówno preparat domięśniowy, jak i podskórny IFN β 1a skutecznie spowalnia postęp niesprawności, mierzony jako ryzyko trwałego postępu nie-

sprawności i średni czas do pierwszego trwałego pogorszenia. Nie wykazano znamionnego wpływu na redukcję progresji niesprawności w przypadku IFN β 1b i GA.

Interpretacja wyników badań długoterminowych jest znacznie trudniejsza. Obserwacje dotyczące wszystkich preparatów IFN β miały charakter retrospektywny. Z kolei GA oceniano w badaniu prospektywnym. W poszczególnych badaniach przyjmowano również różne definicje progresji niesprawności, co — wobec braku bezpośrednich badań porównawczych poszczególnych preparatów (*head-to-head*) — obiektywne porównanie uzyskanych rezultatów czyni praktycznie niemożliwym.

Wadą badań retrospektywnych jest niepełna identyfikacja pacjentów i niekompletne zgłaszanie się chorych na wizyty, co obniża moc badania i może fałszować wyniki. Długoterminowe badania preparatów IFN β obejmowały średnio 70% pacjentów z badania randomizacyjnego. Również prospektywna ocena GA z każdym rokiem trwania obserwacji dotyczyła coraz mniejszej liczby chorych i po 15 latach objęła jedynie 43% pacjentów z badania wyjściowego. Kolejną wadą badań długoterminowych jest brak randomizacji oraz jednolitej grupy kontrolnej. Nie można także zapomnieć o problemie adherencji stosowanego leczenia, której rzetelna ocena jest bardzo trudna podczas wieloletniej obserwacji. Z niektórych badań wynika, że nawet 1/4 ogółu leczonych chorych nie przestrzega zasad dawkowania leków immunomodulacyjnych [40].

Mimo wszystkich powyższych zastrzeżeń przeprowadzone do tej pory długoterminowe obserwacje chorych leczonych GA i preparatami IFN β wskazują na długofalową skuteczność tego leczenia. Efekt terapeutyczny jest tym lepszy, im wcześniej zastosowano leki. Z obserwacji tych wynika również, że wieloletnie leczenie preparatami I rzutu jest bezpieczne, a właściwie monitorowane nie niesie ryzyka poważnych działań niepożądanych. W świetle dostępnych danych wydaje się, że powinno być ono kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane.

Źródła finansowania

Źródła własne autorów.

Konflikt interesów

Autorzy byli konsultantami warsztatów i materiałów naukowych firm farmaceutycznych *Bayer*, *Biogen*, *Novartis* i *Teva*.

Tabela 2. Zestawienie wybranych danych na temat wpływu leków na postępowanie niesprawności

Lek, sposób podania	BADANIA REJESTRACYJNE			OBSERWACJE DŁUGOTERMINOWE (przedłużenia badań rejestracyjnych)			
	Liczba pacjentów	Czas trwania badania (piśm.)	Wpływ na postępowanie niesprawności (definiowany jako zmiana o ≥ 1 pkt. w EDSS utrzymująca się ≥ 3 miesiące)	Liczba pacjentów	Liczba lat od randomizacji (piśm.)	Wpływ na postępowanie niesprawności oceniany wg EDSS	Odsetek pacjentów z ≥ 6 pkt. w EDSS
IFN β 1a, 30 μ g i.m. raz/tydz.	301	2 lata (Jacobs 1996, Rudick 1997)	Odsetek pacjentów z utrwalonym postępowaniem niesprawności* 22% IFN β 1a v. 35% placebo (p = 0,02)	160	8 lat (Rudick 2010)	44% IFN β 1a v. 65% placebo (p = 0,007)	29% IFN β 1a v. 42% placebo (p = NS)
IFN β 1a, 22 μ g lub 44 μ g s.c. 3 \times /tydz.	560	2 lata (Grupa PRISMS 1998)	Obniżenie ryzyka postępu niesprawności (lek v. placebo, %) 29% IFN β 1a 22 μ g v. 26% IFN β 1a 44 μ g v. 37% placebo (p = 0,01)	122	15 lat (Bermel 2010)	64% IFN β 1a v. 83% nieleczonych IFN β 1a w momencie oceny (p = 0,062)	32% IFN β 1a v. 62% nieleczonych IFN β 1a w momencie oceny (p = 0,007)
IFN β 1b, 50 μ g lub 250 μ g s.c. co 2. dzień	372	3 lata (Grupa IFNB MS 1993)	20% IFN β 1b 250 μ g v. 28% IFN β 1b 50 μ g v. 28% placebo (p = NS)	260	16 lat (Ebers 2010, Goodin 2011, 2012)	Nie podano	22% IFN β 1a 22 μ g v. 20% IFN β 1a 44 μ g v. 17% placebo/IFN β 1a
Octan glatirameru 20 mg/d. s.c.	251	2 lata (Johnson 1995)	21,6% octan glatirameru v. 24,6% placebo (p = NS)	208	6 lat (Johnson 2000)	Nie podano	39% IFN β 1b 50 μ g v. 46% IFN β 1b 250 μ g v. 46% placebo (p = NS)
				232	10 lat (Ford 2006)	24% octan glatirameru v. 68% pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu	8% octan glatirameru v. 50% pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu
				100	15 lat (Ford 2010)	38% octan glatirameru v. 40% pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu	18% octan glatirameru v. 27% pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu

*Ocena po 2 do 3 lat (pod koniec okresu obserwacji); EDSS — Expanded Disability Status Scale; IFN β 1a — interferon β 1a; i.m. (intramuscular) — domięśniowo; NS — nieistotne statystycznie; s.c. (subcutaneous) — podskórnie

PIŚMIENNICTWO

1. Confavreux C., Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 327–332.
2. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–1231.
3. Noseworthy J.H., Luchinetti C., Rodriguez M., Weinschenker B.G. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 938–952.
4. Eldar R. Quality of life: an outcome of care measure. The case of multiple sclerosis. *Croat. Med. J.* 2003; 44: 786–788.
5. Johansson S., Ytterberg C., Claesson I.M. i wsp. High concurrent presence of disability in multiple sclerosis. Associations with perceived health. *J. Neurol.* 2007; 254: 767–773.
6. Kowalik J. Nieprawność ruchowa a jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane poddanych rehabilitacji. *Prob. Hig. Epidemiol.* 2012; 93: 334–340.
7. Confavreux C., Vukusic S., Moreau T., Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1430–1438.
8. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
9. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Przebieg choroby. <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/50>. Dostęp: 25.07.2014.
10. Ebers G.C. Natural history of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71 (supl. 2): 16–19.
11. Weinschenker B.G., Bass B., Rice G.P. i wsp. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419–1428.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf. Dostęp: 25.07.2014.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf. Dostęp: 25.07.2014.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf. Dostęp: 25.07.2014.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone http://www.teva.pl/_itemserver/produkty/pdf_2013/Copaxone_SPC_2013_03.pdf. Dostęp: 25.07.2014.
16. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i wsp.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899–910.
17. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 1173–1182.
18. Fisher J.S., Rudick R.A., Cutter G.R., Reinhold S.C. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical assessment. *Mult. Scler.* 1999; 5: 244–250.
19. Cutter G.R., Baier M.L., Rudick R.A. i wsp. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871–882.
20. IFNB MS Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
21. IFNB MS Study Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277–1285.
22. Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i wsp. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 907–912.
23. Goodin D.S., Jones J., Li D. i wsp. 16-Year Long-Term Follow-up Study Investigators. Establishing long-term efficacy in chronic disease: use of recursive partitioning and propensity score adjustment to estimate outcome in MS. *PLoS One* 2011; 6: e22444.
24. Goodin D.S., Traboulsee A., Knappertz V. i wsp.; 16-Year Long Term Follow-up Study Investigators. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 282–287.
25. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
26. Rudick R.A., Goodkin D.E., Jacobs L.D. i wsp. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1997; 49: 358–363.
27. Clanet M., Radue E.W., Kappos L. i wsp. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–1517.
28. Fisher E., Rudick R.A., Cutter G. i wsp. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2000; 6: 373–377.
29. Rudick R.A., Lee J.C., Cutter G.R. i wsp. Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 1329–1335.
30. Bermel R.A., Weinstock-Guttman B., Bourdette D., Foulds P., You X., Rudick R.A. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult. Scler.* 2010; 16: 588–596.
31. Bermel R.A., You X., Foulds P. i wsp. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann. Neurol.* 2013; 73: 95–103.
32. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
33. PRISMS Study Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628–1636.
34. Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. i wsp. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944–953.
35. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
36. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i wsp. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50: 701–708.
37. Johnson K.P., Brooks B.R., Ford C.C. i wsp. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult. Scler.* 2000; 6: 255–266.
38. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P., Panitch H.S., Shifronis G., Wolinsky J.S.; Copaxone Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2006; 12: 309–320.
39. Ford C., Goodman A.D., Johnson K. i wsp. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult. Scler.* 2010; 16: 342–350.
40. Devonshire V., Lapierre Y., Macdonell R. i wsp. The Global Adherence Project (GAP): a multicentre observational study on adherence to disease modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 69–77.