

PRACE POGLĄDOWE

Wojciech Cendrowski

Czy interferon beta i octan glatirameru modyfikują przez dwie dekady przebieg nawracająco-zwalniającego stwardnienia rozsianego?

Ogólnodostępna Przychodnia Specjalistyczna w Warszawie

Wprowadzenie: Interferon beta (IFN beta) i octan glatirameru (GA) pozytywnie zmieniają na 2–3 lata przebieg nawracająco-zwalniającego stwardnienia rozsianego (NZSR). Nie jest pewne czy leki te korzystnie modyfikują chorobę przez 20 lat.

Cel: Ocena długookresowej skuteczności IFN beta-1b, IFN beta-1a s.c., IFN beta-1a i.m. lub GA w leczeniu NZSR.

Metoda: Sześć klinicznych parametrów i trzy wskaźniki RM przeanalizowano w 18 kohortach chorych na NZSR z katamnezą do 25 lat. Parametry porównano przed i po leczeniu IFN beta i GA, jak również u leczonych i kontrolnych.

Wyniki: Zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów u leczonych IFN beta i GA było większe we wcześniejszej fazie leczenia niż w późniejszej. Progresja niesprawności (NP) była słabsza i wolniejsza, zwłaszcza na początku terapii, w porównaniu do progresji u wycofanych z leczenia. Odsetki regularnie leczonych z 4. i 6. stopniem NP, ale nie z 7. w EDSS, były istotnie niższe. Po 25 latach stosowania IFN beta czas do 6. stopnia NP był dłuższy. Czas do konwersji NZSR we wtórnie postępujące SR (WPSR) był również dłuższy w niektórych kohortach. Jakość życia i funkcje poznawcze utrzymywały się na wyższym poziomie u długotrwale leczonych IFN beta-1b. Nie stwierdzono wyraźnych różnic u osób długotrwale leczonych IFN beta-1b w porównaniu z osobami sporadycznie otrzymującymi wymieniony lek.

Słowa kluczowe: interferon beta, octan glatirameru, długotrwała terapia, stwardnienie rozsiane

Interferon beta and glatiramer acetate modify over two decades the course of relapsing-remitting multiple sclerosis?

Introduction: Interferon beta (IFN beta) and glatiramer acetate (GA) improve over 2–3 years the course of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). It is uncertain whether these drugs modify beneficially the disease over two decades.

Objective: To evaluate the long-term efficacy of IFN beta-1b, IFN beta-1a s.c., IFN beta-1a i.m. or GA in the treatment of RRMS.

Method: Six clinical parameters and three MRI indices were analyzed in 18 cohorts of RRMS patients followed up to 25 years. The parameters were compared prior and after IFN beta and GA treatment as well as in the treated and controls.

Results: Reduction of annual relapse rates by IFN beta and GA was at the earlier stage of treatment more effective than at the later one. Progression of disability in the treated was weaker and slower, especially at the beginning, in comparison to the withdrawn from the therapy. The percentages of treated

patients with 4th and 6th step of disability, but not with 7th at EDSS, were significantly lower. Time to the 6th step after 25-year IFN beta treatment was prolonged. Time to the conversion of RRMS into secondary progressive MS was longer in some cohorts. Quality of life and cognition remained at higher level in the continuously treated with IFN beta-1b. Lesion volumes on T2-related brain MRI slightly less progressed in the treated over a long time with IFN beta-1b than in the sporadically receiving this drug.

Key words: interferon beta, glatiramer, acetate, long-term treatment, multiple sclerosis

WSTĘP

Krótkookresowe próby zastosowania interferonu beta (IFN beta) i octanu glatirameru (GA) ograniczyły na 2–3 lata u chorych na stwardnienie rozsiane (SR) częstość rzutów, liczbę wzmacniających się po kontraście ognisk (GD+) i objętość T2-zależnych uszkodzeń mózgu [1]. Próby te nie udowodniły jednak pozytywnych wyników w długim okresie. Dopiero wieloletnie badania były w stanie wyjaśnić czy leki immunomodulujące (LIM) hamują oddaloną progresję niesprawności (NP), opóźniają konwersję nawracająco-zwalniającego SR (NZSR) we wtórnie postępujące SR (WPSR) oraz poprawiają jakość życia chorych [2, 3, 4, 5]. Ponadto celem tych prób było wyjaśnienie, czy długookresowe, przeważnie otwarte i nierandomizowane badania nad IFN beta zatrzymują rzuty choroby, zmniejszają stopień NP, wydłużają czas do 6. stopnia NP mierzonego w EDSS oraz zmniejszają liczbę i objętość patologicznych zmian na obrazach rezonansu magnetycznego (RM) mózgu [4, 6, 7].

W bieżącej pracy przedstawimy wyniki leczenia chorych na NZSR interferonem beta lub octanem glatirameru w ciągu 4 do 25 lat. W szczególności zwrócimy uwagę na trudności oceny wyników długookresowego leczenia z powodu złożonego przebiegu choroby, zmniejszających się

zbiorowości badanych oraz niejednorodnych, zmieniających się metod klinicznych badań.

RZUTY CHOROBY

Roczny wskaźnik rzutów (RWR) u nieleczonych chorych na SR stopniowo obniżał się z 1.4 na początku i 0.6 w 5 r. choroby do 0.1 po 15 latach [8, 9]. Podczas leczenia IFN beta lub GA wskaźnik ten zmniejszył się od 4 do 7 r. choroby w 4 próbach do 0.4 – tab. 1. Oznacza to zbliżone obniżenie RWR u leczonych w porównaniu do wskaźnika u nieleczonych w analogicznym okresie choroby (0.3); [8, 9, 14]. Po 10–23 latach choroby wystąpił dalszy spadek RWR, który w porównaniu z wyjściową wartością był istotny ($p < 0.05$ i $p < 0.0001$), [11, 15].

Hamowanie rzutów przez wieloletnią terapię słabnie w późniejszym okresie choroby [16]. Po 10 latach choroby różnica RWR między wcześniej leczonymi i nieleczonymi lub wcześniej i później leczonymi stopniowo się zacierała – tab. 1. Po roku leczenia IFN beta-1a i.m. przeszło połowa chorych nie miała rzutów, natomiast po 6 latach terapii tylko 1/3 chorych była bez rzutów [11]. Należy podkreślić, że nie ma dłuższych niż 7–10 lat badań RWR u leczonych IFN beta [2, 11, 12]. Ogranicza to zakres analizy wieloletnich danych.

TABELA 1. Roczny wskaźnik rzutów w nawracająco-zwalniającym stwardnieniu rozsianym: leczeni i nieleczeni interferonem beta lub octanem glatirameru

TABLE 1. Annual relapse rate in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: treated and non-treated patients by interferon beta or glatiramer acetate

Rok choroby	Roczny wskaźnik rzutów													
	IFN beta-1b [2]		IFN beta-1b [10]		IFN beta-1b [11]		IFN beta-1a s.c. [12]		IFN beta-1a i.m. [13]		Octan glatirameru [14]		Octan glatirameru [15]	
	leczeni n=1103	nieleczeni n=401	leczeni n=20		leczeni n=77		leczeni n=136	leczeni z opóźnieniem n=63	leczeni n=96	leczeni z opóźnieniem n=93	leczeni n=101	placebo i verum n=107	leczeni n=18	wycofani z leczenia n=28
4		1.5	2.8											
5									0.2	0.3				
6	2.3				1.2		0.6	0.8			0.8	1.0	3.0	
7					1.1						0.4	0.3		2.8
8														
10		0.6	1.4		0.8						0.2	0.4		
12	1.4						0.4	0.4			0.2	0.2		

14													0.1
15										0.2	0.2		
23												0.1	

TABELA 2. Stopień niesprawności leczonych na stwardnienie rozsiane interferonem beta lub octanem glatirameru
TABLE 2. Degree of disability in treated patients by interferon beta or glatiramer acetate

Autorzy	Liczba chorych	Przebieg choroby	Nazwa leku	Okres leczenia (lata)	Średni stopień niesprawności w EDSS		Średnia zmiana NP w EDSS od początku do końca leczenia	Odsetek chorych z NP ≥ 3.0 stopni w EDSS
					przed leczeniem	po leczeniu		
Ebers i wsp. [6]	43	NZSR	IFN beta-1b przez $\geq 80\%$ czasu	16			+2.0	
	37			16			+2.7	
Csepány i wsp. [10]	20	NZSR	IFN beta-1b GA	6.8	3.4	4.0		
	25			4.3	3.0	3.8		
Kappos i wsp. [12]	382	NZSR	IFN beta-1a s.c.	7.5	2.4	3.5		
CHAMPIONS [13]	96	NZSR	IFN beta-1a i.m. bez opóźnienia	5				11
	93			3				14
Barak i wsp. [18]	113	NZSR	IFN beta-1a i.m.	4	3.3	3.4		
Kuhle i wsp. [20]	85	WPSR	IFN beta-1b placebo i IFN beta-1b	10			+1.87	
	120			10			+2.21	
Ford i wsp. [14]	108	NZSR	GA wycofani z GA	10.1	2.56	3.06		
	50			4	3.0	5.22		
Miller i wsp. [15]	18	NZSR	GA wycofani z GA	17	2.6	3.1		
	28			6.3	3.3	4.3		

TABELA 3. Odsetkowe proporcje chorych na stwardnienie rozsiane z trzema stopniami niesprawności po leczeniu interferonem beta lub octanem glatirameru

TABLE 3. The percentage of patients with multiple sclerosis with three degrees of disability after treatment by interferon beta or glatiramer acetate

Autorzy	Liczba chorych	Nazwa leku	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Średni stopień niesprawności w EDSS przed leczeniem	Odsetek chorych z niesprawnością mierzona w stopniach EDSS		
					≥ 4	≥ 6	≥ 7
Trojano i wsp. [24]	n=1103	IFN beta-1b nieleczeni	7	2.3	20	7	
	n=401		7	1.5	28	12	
Eben i wsp. [7]	n=124	IFN beta-1b + leki zróżnicowane placebo + leki zróżnicowane	5 + 11	50		29	
	n=123		5 + 11	62		44	
Rudick i wsp. [25]	n=85	IFN beta-1a i.m. placebo + IFN beta-1a i.m.	8	2.4	44	29	9
	n=87		2+6	2.3	66	42	15
Ford i wsp. [14]	n=108	octan glatirameru wycofani z GA	10	2.0	24	8	
	n=50		4.1	3.0	61	50	
Miller i wsp. [15]	n=17	octan glatirameru wycofani z GA	17	2.6		35	6
	n=24		6.3	3.3		37	21

STOPIEŃ NIESPRAWNOŚCI

NP mierzona w stopniach EDSS cechuje się zmiennością, zwłaszcza podczas rzutów oraz wyrażną akumulacją w okresie między rzutami [19].

Długookresowe leczenie IFN beta i GA w 5 próbach nie zapobiegło akumulacji NP. Wzrosła ona z wyjściowego poziomu 2.4–3.4 stopni do 3.0–4.8 stopni w ciągu 4.3.–17.0 lat – tab. 2. Wyniki te pozornie wskazują na niepowodzenie leczenia

omawianymi lekami [10, 12, 14, 15, 18]. Jednakże porównanie średniego poziomu NP u systematycznie leczonych GA przez 10.1 i 17.0 lat z poziomem NP u wycofanych z leczenia po 4.2 i 6.3 latach wykazało różnice [14, 15]. U pierwszych chorych NP powiększyła się mniej (+0.5 i +0.5 stopnia), aniżeli u drugich (+2.2 i +1.0 stopień); $p < 0.001$ i $p = 0.07$, tab. 2.

W dwu kohortach leczonych IFN beta-1a i m. i beta-1a s.c. przez 4 i 7.5 lat nastąpił wzrost NP do 3.5 i 3.4 stopni [12, 18]. Bez leczenia wzrost NP szacunkowo wyniósł po tym samym czasie 4.5 i 4.4. stopni. Szacunek ten jest oparty na obliczeniu średniego przyrostu NP o 0.29 stopnia na rok [22]. Warto zauważyć, że średni odsetkowy przyrost po 16 i 10 latach był mniejszy podczas dłuższej terapii IFN beta-1b, niż po krótszej terapii (w NZSR +2.0% vs. 2.7% i we WPSR +1.8% vs. 2.2%), [6, 7, 20]. Wcześniej rozpoczęta 8-letnia terapia IFN beta-1b przyniosła w WPSR mniejszy wzrost NP z 5.0 do 5.8, aniżeli leczenie placebo (5.4 do 6.6 stopni); $p = 0.002$ [20].

Akumulacja NP występowała wolniej podczas leczenia 1. LIM, niż 2. lub 3. [16]. Większą progresję NP oraz słabszy wynik terapii obserwowano u chorych z cięższym inwalidztwem i dłuższym przebiegiem choroby [16]. Trzeba zatem podkreślić, że wpływ LIM na powiększanie się NP słabnie w późniejszym okresie lub z bardziej zaawansowanym stopniem NP. Okres wrażliwości na IFN beta wyczerpuje się u niektórych chorych z NZSR już po kilku latach. We WPSR NP u leczonych IFN beta i GA nie uległa zmniejszeniu [20, 21].

PROPORCJE CHORYCH Z NIESPRAWNOŚCIĄ

Badania Pittock i wsp. [23] wykazały, że proporcja chorych poruszających się bez laski lub pomocy (< 6 st. w EDSS) zależy w poszczególnych grupach chorych od początkowego stopnia NP i naturalnego przebiegu choroby. W 4 próbach stwierdzono, że proporcje leczonych IFN beta-1b, IFN beta-1a s.c. lub GA z NP ≥ 4 . stopniami wynosiły od 20% do 50%, zaś nieleczonych lub wycofanych z leczenia 28% do 66%; $p = 0.014$ i $p = 0.007$ [6, 14, 24, 25], tab. 3.

Ważnym etapem w rozwoju NP jest 6. st., który osiągnęły lub przekroczyły mniejsze odsetki długotrwale leczonych IFN beta-1b lub GA w porównaniu do odsetek kontrolnych (7% do 35% vs. 12% do 50%); $p = 0.08$ i $p < 0.001$, tab. 3. Trzeba zaznaczyć, że niektóre z tych różnic nie były statystycznie znamienne. Istotne są mniejsze odsetki leczonych IFN beta-1b lub GA, którzy

zmarli po 10 i 16 latach terapii, aniżeli odsetek kontrolnych (6% i 11% vs. 20%), [6, 26].

CZAS DO WYSTĄPIENIA NIESPRAWNOŚCI I DO KONWERSJI WE WPSR

Kluczowe znaczenie dla chorych na NZSR ma czas do wystąpienia cięższej NP oraz czas do konwersji w gorzej rokującej WPSR. Stwierdzono, że czas do większego stopnia NP zależy głównie od aktywności i charakteru choroby [27]. Nieleczeni chorzy z dwu serii doszli do 4. st. NP już po 10.0–10.4 latach, do 6.st. po 14.3–14.5 latach, zaś do 7. st. po 18.1 latach [4, 22]. Chorzy z łagodnym SR osiągnęli natomiast 6 st. NP dopiero po 23.9 latach [27]. Leczenie do 25 lat trzema produktami IFN beta przedłużyło czas do 4. st. NP (12.8 lat), natomiast odstąpienie od leczenia czas ten skróciło (10.4 lat), [4]. Immunomodulacja w tej kohorcie nie była jednak skuteczna w przedłużeniu czasu do 6. st., ponieważ był on identyczny u leczonych i nieleczonych (18.1 lat), [4]. Interesujące włoskie badanie udowodniło, że czas do 6. st. po 7-letniej terapii IFN beta-1b był istotnie dłuższy, niż czas bez terapii (31.8 vs. 17.0 lat), [24]. Z kolei czas do 6. i 7. st. w EDSS był dłuższy u leczonych LIM, niż u kontrolnych lub przyjmujących wyłącznie azatioprynę [4, 24, 28]. Różnica czasu w dojściu do 6. st. w 6 badaniach wyniosła od 3.6 do 14.8 lat – tab. 4. Równoległe do tego wiek dojścia do 4. st. NP był wyższy u leczonych IFN beta-1b przez 7 lat w porównaniu do nieleczonych (48.6 lat vs. 45.7 lat), [24].

W historycznej kohorcie 1844 chorych nieleczonych LIM konwersja NZSR we WPSR wystąpiła średnio po 19 latach [27]. Szacuje się, że przekształcenie to ma miejsce po 15 latach u ok. 40% chorych [27]. Prawdopodobieństwo konwersji obliczone w oparciu o estymatory Kaplana-Meiera wyniosło po mniej niż 5 latach obserwacji i 4 latach leczenia 20.7% [30]. Odpowiada to prawdopodobieństwu konwersji u nieleczonych (21%), [27]. U leczonych przez 7 lat IFN beta-1b konwersja nastąpiła po 28.9 latach, zaś u nieleczonych po 18.6 latach [24] – tab. 4. W innej pracy czas do przejścia we WPSR był dłuższy u otrzymujących jeden z 3 produktów IFN beta lub GA (≥ 20.7 lat), niż u przyjmujących azatioprynę (≥ 16.0 lat; $p = 0.03$), [28]. W 2 kolejnych kohortach po blisko 6 i 8 latach leczenia IFN beta-1b lub IFN beta-1a s.c. 19.3% i 19.6% pacjentów wykazało zmianę przebiegu choroby na WPSR [31, 32]. Dane te zgadzają się z obserwowanym odsetkiem nieleczonych, u których nastąpiła

zmiana NZSR na WPSR. Potwierdza to formuła Confavreuxa i wsp. [33] opisująca proporcję zmieniających przebieg choroby (3% chorych na rok). Warto zwrócić uwagę, że czas do konwersji wynoszący u leczonych IFN beta lub GA 20.7 lat był prawie taki sam, jak u otrzymujących bardzo

krótko IFN beta (19.2 lat) lub u nieleczonych (19 lat), [6, 7, 27, 28]. Podkreślić zatem należy, że długotrwałe leczenie IFN beta lub GA tylko w niektórych kohortach opóźniło konwersję we WPSR.

TABELA 4. Czas do osiągnięcia zaawansowanej niesprawności oraz do konwersji NZSR we WPSR u leczonych interferonem beta lub octanem glatirameru oraz u kontrolnych

TABLE 4. Time to the conversion of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis into Secondary Progressive Multiple Sclerosis in treated patients by interferon beta or glatiramer acetate and in control group

Autorzy	Liczba chorych	Nazwa leku	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Średnia lub mediana czasu do określonego stopnia niesprawności mierzonej w EDSS (lata)			Średnia czasu do konwersji NZSR we WPSR (lata)
				3 lata 4 st.	6 st.	7 st.	
Ebers i wsp. [7]	13	IFN beta-1b	14 (>80% czasu)		17.5		
Ebers i wsp. [7]	10	IFN beta-1b	14 (<10% czasu)		7.0		19.2
Trojano i wsp. [24]	1046 406	IFN beta nieleczeni		7 7	31.8 17.0		29.8 18.6
Le Page i wsp. [29]	422	IFN beta, GA i inne bez opóźnienia te same leki z opóźnieniem	13 13	12 9	19 16		
Veugelers i wsp. [4]	1752	IFN beta, GA nieleczeni	25 25	12.8 10.4	18.1 14.5		
Debouverie i wsp. [28]	1005 227	IFN beta, GA azatiopryna	≥5 ≥5		30.0 24.1	37.5 31.1	≥20.7 ≥16.0
Carra i wsp. [26]	102	GA	10		10.6		

TABELA 5. Zmiany na obrazach rezonansu magnetycznego mózgu leczonych na stwardnienie rozsiane interferonem beta oraz octanem glatirameru

TABLE 5. Changes in brain RMI of treated patients by interferon beta and glatiramer acetate

Autorzy	Liczba chorych	Nazwa leku	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Objętość T2-zależnych uszkodzeń mózgu w mm ³		Zmiana objętości T2-zależnych uszkodzeń w mm ³ (mediana)	Odsetkowa zmiana T2-zależnych uszkodzeń mózgu	Odsetek chorych ze wzmacniającymi się ogniskami (Gd+)
				u chorych z NP <3.0 st.	u chorych z NP ≥6.0 st.			
Ebers i wsp. [7]	188	IFN beta-1b przez >80% okresu leczenia	16	7212	17 175			
		IFN beta-1b przez <10% okresu leczenia	16	12 544	24 238			
Ebers i wsp. [7]	192	IFN beta-1b nieleczeni	16 16					5 15
CHAMPIONS [19]	96	IFN beta-1a i.m. bez opóźnienia	5			646		
		IFN beta-1a i.m. z opóźnieniem	2			827		
Kappos i wsp. [12]	349	IFN beta-1a s.c. bez opóźnienia	7.5				+5.0	
		IFN beta-1a s.c. z opóźnieniem	7.5				+24.5	
Traboulsee i wsp. [36]	136	IFN beta-1a s.c. bez opóźnienia	7				-2.8	
	63	IFN beta-1a s.c. z opóźnieniem	5				+6.5	
Rovaris i wsp. [37]	73	GA	5.8	27 600				
	69	placebo	2	24 300				

JAKOŚĆ ŻYCIA I CZYNNOSCI POZNAWCZE

Jakość życia była na wyższym poziomie u systematycznie leczonych IFN beta-1b przez 16 lat w porównaniu do leczonych znacznie krócej lub sporadycznie [5]. Wieloośrodkowe badania czynności poznawczych chorych na NZSR udowodniły, że lepsze wyniki testów neuropsychologicznych uzyskano u pacjentów z wyższym wyjściowym ilorazem inteligencji, mniejszą NP, zmniejszonym obciążeniem T2-zależnymi uszkodzeniami mózgu na obrazach RM oraz u stale leczonych IFN beta-1b przez 16 lat [34]. Kontynuacja leczenia korzystnie wpływa na zachowanie czynności poznawczych, jeśli po 2 latach terapii IFN beta znacznie ograniczyła stopień NP ($p = 0.05$), [34].

ZMIANY MÓZGU NA OBRAZACH RM

Długookresowa immunomodulacja może zmniejszyć całkowitą objętość T2-zależnych uszkodzeń mózgu chorych z NZSR. Jedyne, jak dotąd, 16-letnie badanie RM udowodniło, że tylko nieco mniejszy odsetek leczonych IFN beta-1b niż nieleczonych miał wzmacniające się po kontraście ogniska (Gd+) na obrazach RM mózgu (5% vs. 15%; $p = ns$), [7]. Również objętość T2-zależnych uszkodzeń nieznacznie zmniejszyła się u systematycznie leczonych IFN beta-1b w porównaniu do sporadycznie przyjmujących ten lek (zmiana o -42% vs. -19%; $p = ns$), [7]. Podobnie objętość T1-zależnych uszkodzeń nieco mniej powiększyła się w ciągu 16 lat stałego leczenia Betaferonem® u chorych z niewielką NP (≤ 3 st.), aniżeli u okazjnie leczonych z większym stopniem NP (≥ 6 st.), [35]. Wczesne leczenie IFN beta-1a i.m. przez 5 lat przyniosło wyraźniejsze zahamowanie zmiany objętości T2-zależnych uszkodzeń mózgu (646 mm³) w porównaniu do zmiany po później rozpoczętym leczeniu (827 mm³), [13], tab. 5.

Z tymi wynikami należy zestawić względne ograniczenie objętości T2-zależnych zmian po 7.5-letniej, ciągłej terapii IFN beta-1a s.c. (wzrost o 5% u wcześniej leczonych i o 24.5% u później leczonych; $p = 0.002$), [12]. W przeciwieństwie do tego GA nie zmniejszył objętości T2-zależnych uszkodzeń [37]. Ogólnie rzecz ujmując, wieloletnie stosowanie IFN beta lub GA nie zatrzymało powstawania zmian na obrazach RM mózgu. Zmiany te, zwłaszcza objętość T2-zależnych uszkodzeń, nadal powiększały się, aczkolwiek prawdopodobnie rozwijały się wolniej niż u nieleczonych.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Ocena długookresowego leczenia interferonem beta i GA chorych na NZSR nie jest prosta.

Wynika to z małej liczby prób dłuższych niż 15 lat, ze zamiany leków, polifarmakoterapii, z przerywania leczenia oraz ubytku chorych. Wiąże się to także z utratą randomizacji, maskowania i z zaprzestaniem stosowania placebo. Ponadto na oddalone wyniki leczenia wpływają: demograficzna charakterystyka chorych, kryteria włączania chorych do prób, różnica w naturalnym przebiegu choroby, jej długości oraz czas leczenia [6, 7, 12, 27]. Do długookresowego leczenia rzadziej dochodzi u chorych z częstszymi rzutami, przyspieszonym przebiegiem choroby, z brakiem pozytywnej odpowiedzi na leczenie, u chorych z niską jakością życia, uporczywymi objawami niepożądanymi, niechęcią do systematycznego leczenia, depresją, ciężkimi oraz z brakiem refundacji kosztów leczenia [38].

W schematycznym ujęciu chorzy wykazywali zróżnicowaną odpowiedź na długookresową immunomodulację. Była ona stabilna (rzadsze rzuty, powoli powiększająca się NP), negatywna (częste rzuty, znaczna progresja), malejąca (bez rzutów i ze stałą NP na początku, nawrót rzutów i progresji po 3–4 latach) oraz stopniowo poprawiająca się (utrzymujące się rzuty i progresja w początkowym okresie, coraz rzadsze rzuty i spowolnienie progresji po kilku latach leczenia) [16]. W większości prób przeważał trzeci wariant odpowiedzi na leczenie, co stanowi argument za dalszym poszukiwaniem skuteczniejszych metod leczenia. Celowe jest przeprowadzenie dłuższych niż 3 lata prób stosowania fingolimodu [39], alemtuzumabu [40] lub interferonu beta-1b po wstępnym leczeniu mitoksantronem i metylprednizolonem [41]. Metody te mogą lepiej zapobiegać oddalonej NP albo wyraźniej opóźnić jej akumulację.

Skróty: EDSS – rozszerzona skala niesprawności, GA – octan glatirameru, IFN – interferon, LIM – leki immunomodulujące, NP – niesprawność, NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane, RM – rezonans magnetyczny, RWR – roczny wskaźnik rzutów, WPSR – wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane

PIŚMIENNICTWO

1. Goodin D., Frohman E., Garmany G. i wsp.: *Metody terapii wpływające na przebieg stwardnienia rozsianego*. Neurology 2002; 58:169–178.
2. Trojano M., Paolicelli D., Fujani A. i wsp.: *The incidence rate of relapses and the risk of progression decrease with the duration of β -interferon treatment exposure in MS*. Multiple Sclerosis 2004; 10: suppl. 2, S238–S239.

3. Ford C., Johnson K., Brooks B. i wsp.: *Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in RR MS patients, treated over 10 years*. Multiple Sclerosis 2003; 9: suppl. 1, S120.
4. Veugelers B., Bhan V., Fisk J. i wsp.: *Effectiveness of disease-modifying agents in MS: a longitudinal population-based comparison*. Multiple Sclerosis 2005; 11: suppl. 1, S7–S8.
5. Langdon D., Ebers G., Traboulsee A. i wsp.: *Interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: patient-reported outcomes*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S188.
6. Ebers G., Traboulsee A., Li D. i wsp.: *Final results from the interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S189.
7. Ebers G., Goodin D., i A., i wsp.: *The interferon beta-1b 16 year long-term follow-up study: predictive clinical and MRI markers*. Multiple Sclerosis 2007; 13: suppl. 2, S50.
8. Compston A., Ebers G., Lassmann H. i wsp.: *McAlpine's multiple sclerosis*. Churchill Livingstone. London 1998.
9. Cendrowski W. *Stwardnienie rozsiane*. PZWL. Warszawa 1993.
10. Csepány T., Mezei Z., Bereczki D. i wsp.: *Long-term favourable response to immunomodulatory treatment in Hungarian patients suffering from MS*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S185.
11. Haas J.: *Long-term follow-up of immunomodulatory therapies: beta interferon and glatiramer acetate in early RRMS*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S97.
12. Kappos L., Traboulsee A., Constaninescu C. i wsp.: *Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with RRMS*. Neurology 2006; 67:944–953.
13. Grupa badawcza CHAMPIONS: *Interferon β -1a podawany domięśniowo opóźnia rozwój pewnego klinicznie SR w ciągu 5 lat po pierwszym epizodzie demielinizacji*. Neurology 2006; 66:678–684.
14. Ford C., Johnson K., Lisak R. i wsp.: *A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in MS*. Multiple Sclerosis 2006; 12:309–320.
15. Miller A., Spada V., Beerkircher D. i wsp.: *Long-term (up to 26 years), open-label, compassionate use study of glatiramer acetate in RRMS*. Multiple Sclerosis 2005; 11: suppl. 1, S84.
16. Brown M., Skedgel C., Kirby S. i wsp.: *DMD effectiveness in RRMS to decline with disability progression and years since onset*. Multiple Sclerosis 2007; 13: suppl. 2, S45.
17. Oztekin N., Otekin M.: *Early treatment with IFN-beta-1a (Avonex[®]) in patients with RRMS with mild disability: results of 6-year open-label follow-up*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S194.
18. Barak Y., Kishner I., Taliansky A. i wsp.: *Sustained effect of interferon beta-1a (Avonex) in MS: an observational long-term study*. Multiple Sclerosis 2003; 9: suppl. 1, S33.
19. Cendrowski W.: *Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego w Polsce*. Post. Hig. Med. Dośw. 1968; 22:655–681.
20. Kuhle J., Gugleta K., Hardmeier M. i wsp.: *10 year follow-up of the European Study of IFN-beta-1b (EUSPMS) in SP MS – interim report*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S186.
21. Bornstein M., Miller A., Slagle S. i wsp.: *A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive MS*. Neurology 1991; 41:533–539.
22. Weinshenker B., Bass B., Rice G. i wsp.: *The natural history of multiple sclerosis. A geographically based study. 1. Clinical course and duration*. Brain 1989; 12:133–146.
23. Pittock S., Mayr W., McClelland R. i wsp.: *Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort*. Neurology 2004; 62:601–606.
24. Trojano M., Amato M., Pellegrini F. i wsp.: *Effectiveness of IFN-beta in delaying the age at secondary progression and at assignment of irreversible disability milestones in MS*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S187.
25. Rudick R., Cutter G., Bajer M. i wsp.: *Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients*. Multiple Sclerosis 2005; 11:626–634.
26. Carra A., Onaha P., Luetic G. i wsp.: *Drops out analysis: 10 years follow-up in a cohort of RRMS patients in Argentina treated with interferons or glatiramer acetate*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S84.
27. Confavreux Ch., Vukusic S., Adeleine P.: *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an anamnestic process*. Brain 2003; 126:770–783.
28. Debouvierie M., LORSEP Group: *Long-term efficiency of the disease-modifying treatment*. Multiple Sclerosis 2007; 13: suppl. 2, S47.
29. Le Page E., Leray E., Laplaud D. i wsp.: *Impact of disease-modifying therapies on long-term disability*. Multiple Sclerosis 2005; 11: suppl. 1, S6.
30. Schlosshauer T., Steinbrecher A., von Hagen B. i wsp.: *Secondary progression after initiating immunomodulating treatment in MS – a four-year follow-up*. Multiple Sclerosis 2007; 13: suppl. 2, S47.
31. Matyas K., Bencsik K., Fütvesi J. i wsp.: *Six-year follow-up RRMS patients with interferon-beta-1b treatment*. Multiple Sclerosis 2004; 10: suppl. 2: S246–S247.
32. Paty D., Kappos L., Stam Moraga M. i wsp.: *Long-term observational efficacy and safety follow-up of the PRISMS cohort*. Multiple Sclerosis 2003; 9: suppl. 1, S138.
33. Confavreux Ch., Vukusic S.: *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. Brain 2006; 129:606–616.
34. Langdon D., Reder A., Ebers D. i wsp.: *EDSS and MRI burden of disease predict cognitive status at 16 years: data from the long-term follow-up study*. Multiple Sclerosis 2007; 13: suppl. 2, S268.
35. Li D., Ebers G., Traboulsee A. i wsp.: *Interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: MRI outcomes*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S188–S189.
36. Traboulsee A., Li D., Kappos L. i wsp.: *Long-term clinical benefits from s.c. IFN beta-1a: a phased analysis of the PRISMS long-term follow-up study*. Multiple Sclerosis 2006; 12: suppl. 1, S192.
37. Rovaris M., Comi G., Rocca M. i wsp.: *Long-term follow-up with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI – monitored trial*. Multiple Sclerosis 2007; 13:502–508.
38. O'Ferrall E., Metz L., Lavorato D. i wsp.: *Discontinuation of disease-modifying therapy in RRMS is related to disability worsening and low baseline H-RQoL: 5 year*

population-based study. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: suppl. 1, S158-S159.

39. Comi G., O'Connor P., Antel J. i wsp.: *Oral FTY720 (Fingolimod) in patients with RRMS*. *Neurology* 2008; 70: suppl. 1: A120.
40. Coles A.: *Alemtuzumab-compared with subcutaneous high-dose IFNβ-1a in treatment-naïve RRMS: primary efficacy outcomes of CamMS223 at 3 years*. *Neurology* 2008; 70: suppl. 1, A228.
41. Le Page E., Comi G., Filippi M. i wsp.: *Comparison of two therapeutic strategies in aggressive RRMS: mitoxan-*

trone as induction for 6 month followed by IFN beta-1b versus IFN beta-1b. A 3-year randomized trial. *Neurology* 2008; 70: suppl. 1, A227.

Wojciech Cendrowski,
Ogólnodostępna Przychodnia Specjalistyczna
ul. Balladyny 1d/6,
02-530 Warszawa