

PRACE POGLĄDOWE

Wojciech Cendrowski

Wybrane predyktory zwiększają szansę skutecznego leczenia interferonem beta chorych na stwardnienie rozsiane

Selected predictors increase the chance of effective interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis

Z Samodzielnego Publicznego ZOZ-u Lecznica Centrum w Warszawie

STRESZCZENIE

Temat. Większość demograficznych, klinicznych i neuroobrazowych (RM) predyktorów nie określa odpowiedzi chorych z nawracająco-zwalniającym stwardnieniem rozszianym (NZSR) na leczenie interferonem beta (IFN beta).

Cel. Identyfikacja przed i na początku leczenia IFN beta zmiennych, które orzekają o korzystnej reakcji chorych z NZSR na tę terapię.

Metoda i pacjenci. Dokonano przeglądu 20 artykułów opisujących zmienne, które przed i w czasie leczenia orzekły o wyniku terapii IFN beta chorych na SR.

Wyniki. Wiek, płeć, długość choroby, całkowita lub roczna liczba rzutów i stopień niepełnosprawności (NP) przed leczeniem nie prognozowały odpowiedzi na IFN beta. Reagujący w porównaniu do niereagujących częściej mieli przed leczeniem zwalniający przebieg choroby. Wcześniejsze rozpoczęcie terapii IFN beta wykazało pozytywną wartość predykcyjną, lecz tylko u wybranych chorych. Podczas pierwszych 2 lat leczenia ustąpienie rzutów, zmniejszenie NP, wystąpienie neuroobrazów z 0-2 nowymi T2 - zależnymi uszkodzeniami, bez aktywnych T1 - zależnych wzmacniających się zmian oraz z mniejszą objętością T2 - i T1- zależnych uszkodzeń były predyktorami korzystnego wyniku leczenia po 2-3 latach.

Wniosek. Kompozyt wybranych predyktorów zwiększa szansę korzystnego wyniku leczenia IFN beta. Kompozyt ten składa się ze zmniejszonej liczby rzutów, obniżonego stopnia NP, ograniczonej objętości nowych lub poszerzających się T2, T1 - zależnych uszkodzeń i mniejszej liczby aktywnych wzmacniających się ognisk podczas pierwszych 2 lat leczenia.

Słowa kluczowe: predyktory, stwardnienie rozsiane, interferon beta, wyniki

ABSTRACT

Background: Most demographic, clinical and MRI variables in patients with relapsing – remitting multiple sclerosis (RRMS) failed to predict the IFN beta treatment outcome.

Objective: To identify pre-treatment and early treatment variables which predict in RRMS patients a beneficial response to the INF beta therapy.

Method and patients: A survey of 20 articles on pre-treatment and early treatment variables predicting the result of the IFN beta therapy in MS patients.

Results: Age, gender, duration of the disease, the total or annual number of relapses and disability scale status prior to the treatment did not prognosticate the response to the IFN beta treatment. In the pre-treatment period responders compared with non-responders underwent the RR course more often. The earlier initiation of the IFN beta treatment showed a positive predictive value but only in selected patients. During the first 2 years of treatment the absence of relapses, decreased disability scale status, neuroimages with 0-2 new T2 – related lesions, without active T1-related enhanced lesions and with lower T2-, T1- related lesions predicted beneficial effects after further 2-3 years of treatment.

Conclusion: A composite of selected predictors increases the chance of the beneficial IFN beta treatment outcome. The composite consists of the reduced number of relapses, the diminished disability scale status, the limited volume of new or extending T2-, T1- related lesions and the decreased number of active enhanced lesions during the first 2 years of treatment.

Key words: predictors, multiple sclerosis, interferon beta, outcome.

Wstęp

Mechanizm działania interferonu beta (IFN beta) w stwardnieniu rozsianym nie jest do końca poznany, lecz postuluje się, że hamuje on aktywność pomocniczych limfocytów Th1 i Th17 i przechodzenie tych komórek przez barierę krew-mózg [1, 2]. Ponadto moduluje on uwalnianie cytokin, apoptozę autoreaktywnych limfocytów T i indukuje regulujące limfocyty T [1]. Znaczna liczba randomizowanych, kontrolowanych placebo i podwójnie maskowanych prób terapii IFN beta chorych na nawracająco- zwalniające stwardnienie rozsiane (NZSR) wykazała niepełną skuteczność. Trzy produkty IFN beta tylko u części chorych zmniejszyły rzuty choroby i niepełnosprawność (NP) [3, 4, 5]. W następstwie tych wyników wiele wysiłku poświęcono próbom optymalizacji leczenia. Wśród metod zmierzających do poprawy skuteczności IFN beta znalazły się wczesne rozpoczęcie leczenia, podwyższone dawki leku, przedłużenie jego stosowania, zapobieganie objawom niepożądanym, wypełnianie zaleceń lekarskich, unikanie niektórych leków uzupełniających i inne [5–8]. Jedną z ważnych ścieżek optymalizacji terapii jest przestrzeganie kryteriów doboru chorych do leczenia IFN beta, którzy mają określone cechy genetyczne, biologiczne, kliniczne oraz parametry na obrazach rezonansu magnetycznego (RM) mózgu [9–13]. Cechy te mogą towarzyszyć lepszym wynikom leczenia i określane są jako predyktory pozytywnej odpowiedzi na terapię IFN beta.

W bieżącej artykule rozważymy czy czynniki demograficzne, kliniczne i zmiany na obrazach RM przed leczeniem lub we wczesnym okresie terapii mają określoną wartość predykcyjną. W szczególności zajmiemy się identyfikacją predyktorów, które mogą pomóc w przewidywaniu pozytywnej odpowiedzi chorych na leczenie IFN beta.

Definicja i podział predyktorów

Predykcja (orzekanie) jest wyrażeniem logicznym opisującym pewną zależność lub relację między zdarzeniami. W badaniach nad przebiegiem choroby u leczonych używa się predyktorów (orzeczników) opisujących prawdziwość dwóch lub więcej zmiennych w ich czasowej relacji. Klasyfikacja predyktorów (predykatów) jest złożona. W praktyce klinicznej używa się predyktorów klinicznych (rzuty choroby, NP) lub parametrów RM (liczba oraz objętość T2- i T1- zależnych uszkodzeń, T1- zależnych wzmacniających się po kontraście zmian) oraz immunologicznych (synteza IFN gamma i inne). Predyktory złożone składają się z dwu- lub trzyczłonowych cech klinicznych i parametrów RM.

Demograficzne czynniki

Podstawowe dane demograficzne nie są użyteczne w predykcji skuteczności leczenia. W 4 terapeutycznych próbach płeć, wiek zachorowania i pochodzenie etniczne

Introduction

The exact way in which the IFN beta works in multiple sclerosis is still unknown but it is claimed that it hinders the activity of lymphocytes Th1 and Th17 as well as their going through the blood-brain barrier [1,2]. It also modulates the release of cytokines, the apoptosis of autoreactive lymphocytes T and induces regulatory lymphocytes T [1]. A considerable number of randomized, controlled placebo and double masked attempts of the INF beta treatment in patients with relapsing – remitting multiple sclerosis (RRMS) showed limited effectiveness. Three IFN beta products decreased the relapses of the disease and disability scale status only in some patients [3,4,5]. As a result a lot of effort was put into optimizing the treatment. Among the methods aimed at increasing the IFN beta treatment efficacy there was the early initiation of treatment, increasing doses of medicines and prolonging their use, preventing undesirable effects, complying with the doctor's orders, avoiding some complementary medicines and others [5-8]. One of the most important features of effective optimization is following the right criteria of selecting patients for the INF beta treatment who have specific genetic, biological, clinical traits and parameters in MR images of the brain [9-13]. These traits may accompany better treatment results and they are defined as the predictors of a positive response to the IFN beta therapy.

In the article we are going to ascertain whether demographic or clinical factors and variables in MR images in the pre-treatment and early treatment period have a specific predictive value. We are going to concentrate on the identification of the predictors which may be useful in predicting patients' positive response to the INF beta treatment.

Definition and classification of predictors

Prediction is a logical expression describing a connection or relation between phenomena. In the research on the course of disease in treated patients the predictors describe the veracity of two or more variables in their temporal relation. The classification of predictors is complex. In the clinical practice clinical predictors (relapses of disease, disability) or MR parameters (number and volume of T2- and T1- related lesions, T1-related contrast-enhancing changes) and immunological ones (IFN gamma synthesis and others) are used. Complex predictors consists of two- or three-part clinical characteristics and MR parameters.

Demographic factors

Basic demographic data are not useful in the prediction of the efficacy of treatment. In 4 therapeutic tests gender, age of onset and ethnic origin were insignificant in defining the expected disability improvement after the IFN beta treatment [11,12,14,5]. However, in a group of 200 patients it was reported that slightly older patients (35 ± 10.0

Tabela 1. Roczny wskaźnik rzutów u reagujących i niereagujących chorych na nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane przed i podczas leczenia interferonem beta**Table 1. The annualized relapse rates (ARRs) in responding and non-responding RRMS patients before and during the IFN beta treatment**

Autorzy Authors	Liczba chorych Number of patients	Roczny wskaźnik rzutów (RWR) przed leczeniem Annualized relapse rates (ARRs) before the treatment		Różnica wskaźników Difference in ARRs	Istotność statystyczna Statistical significance
		reagujący na IFN beta Responding to IFN beta	niereagujący na IFN beta Not responding to IFN beta		
Waubant i wsp. [11] Waubant et al. [11]	200	1,5 ± 1.0	1.2 ± 0.6	brak różnicy na 2 lata przed leczeniem no difference 2 years before the treatment	p = 0.27
Waubant i wsp. [11] Waubant et al. [11]	200	1.9 ± 1.2	1.4 ± 1.0	większy RWR na 1 rok przed leczeniem higher ARR 1 year before the treatment	p = 0.002
Rudick i wsp. [12] Rudick et al. [12]	84	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0	brak różnicy na 2 lata przed leczeniem no difference 2 years before the treatment	p = 0.70
Rio i wsp. [14] Rio et al. [14]	100	2.5 ± 1.0*	2.6 ± 1.5	brak różnicy na 2 lata przed leczeniem no difference 2 years before the treatment	p = ns
		Roczny wskaźnik rzutów (RWR) podczas leczenia Annualized relapse rates (ARRs) during the treatment			
Waubant i wsp. [11] Waubant et al. [11]	200	0.4 ± 0.6	2.0 ± 1.3	mniejszy RWR po 1 roku leczenia lower ARR after 1 year of treatment	p < 0.0001
Rudick i wsp. [16] Rudick et al. [12]	160	0.5	2.0	niższy RWR w pierwszych 2. latach terapii	p < 0.003
Rio i wsp. [17] Rio et al. [17]	152	0.2 ± 0.5	0.8 ± 0.9	lower ARR in the first 2 years of treatment	p = 0.004

*podgrupa 80 chorych z rzutami przed leczeniem / subgroup of 80 patients with relapses before the treatment / ubgroup of 80 patients with 2 relapses before the treatment

nie miały znaczenia w orzekaniu spodziewanej poprawy NP po leczeniu IFN beta [11, 12, 14, 15]. W grupie 200 pacjentów stwierdzono jednak, że nieco starsi chorzy (35 ± 10.0 lat) lepiej reagowali na leczenie 3 produktami IFN beta, aniżeli młodszy (32,5 ± 7,1 lat); p = 0.02 [11]. W grupie badanej przez Rudnicka i wsp. [12] minimalnie starsi (36.8 ± 6.8 lat) odnieśli nieco większą korzyść z leczenia niż młodszy (35.6 ± 7.1 lat).

Rzuty choroby

Wynik analizy predykcji opartej na występowaniu rzutów przed leczeniem nie jest zgodny i w pełni spójny. Roczna lub całkowita liczba rzutów przed terapią IFN beta nie miała pozytywnej wartości predykcyjnej [12, 15]. Roczny wskaźnik rzutów (RWR) w grupie 137 reagujących na lek

years) responded better to the treatment with 3 IFN beta products than the younger ones (32.5 ± 7.1 years); p = 0.02 [11]. In the group tested by Rudick et al. [12] minimally older patients (36.8 ± 6.8 years) benefitted slightly more from the treatment than the younger ones (35.6 ± 7.1 years).

Relapses of the disease

The outcome of the predictive analysis based on the incidence of relapses before the treatment is not congruent and fully coherent. The total or annual number of relapses before the IFN beta treatment did not have a positive predictive value [12, 15]. The annualized relapse rates (ARRs) in a group of 137 patients responding to the medicine did not differ 2

nie różnił się na 2 lata przed leczeniem od RWR w grupie 63 niereagujących (1.5 ± 1.0 vs. 1.2 ± 0.6); $p = 0.27$ [11]. Analogicznie u 63 reagujących na IFN beta i u 24 niereagujących RWR przez 2 lata przed leczeniem był taki sam (1.0 ± 1.0); $p = 0.70$ [12]. Natomiast w poprzedniej pracy chorzy, którzy na rok przed terapią mieli wyższy RWR (1.9 ± 1.2) lepiej reagowali na lek w porównaniu do chorych z niższym wskaźnikiem (1.4 ± 1.0); $p = 0.002$ [11]. Dane te przedstawiono w tab. 1.

Równolegle do tej obserwacji również chorzy reagujący na leczenie mitoksantronem (MTX) lub natalizumabem (NAT) także mieli wyższy RWR przez 2 poprzedzające terapię lata [18, 19]. Fakt częstszych rzutów przed terapią u lepiej reagujących nie wydaje się jednak miarodajny. Pokazuje to inne porównanie 5 podgrup reagujących i 5 niereagujących na IFN beta. W podgrupach oddziałujących na IFN beta RWR przed leczeniem wyniósł 2.5 ± 1.0 , zaś w nieodpowiadających na lek 2.6 ± 1.4 ($p = ns$); [14]. Brak pełnej poprawy po 1. rzucie, wolniejsze (powyżej 3 mies.) ustępowanie objawów, krótszy interwał między 1. i 2. rzutem (< 6 mies.) oraz ciężkość rzutu przed leczeniem również przypuszczalnie nie rozstrzygają o wyniku terapii IFN beta. Zagadnienie to wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach kliniczno-kontrolnych.

Predykcja skuteczności terapii przed jej rozpoczęciem jest trudna i wciąż, mimo wyników badań klinicznych, genetycznych i biologicznych, obarczona błędami. Natomiast orzekanie o oddalonym wyniku leczenia podczas pierwszych 2 lat stosowania IFN beta jest łatwiejsze i znacznie pewniejsze. Istotnym predyktorem jest ustąpienie lub znamienne zmniejszenie częstości rzutów w ciągu pierwszych 2 lat leczenia. W 3 seriach chorych RWR obniżył się do 0.4 w ciągu roku leczenia u reagujących oraz do 0.5 i 0.2 po 2 latach, zaś wzrósł u niereagujących do 2.0 i 0.8; $p \leq 0.004$ [11, 12, 17]. Wystąpienie tylko jednego rzutu podczas pierwszych 2 lat leczenia wskazało na mniejsze prawdopodobieństwo przekroczenia 3 st. NP. w EDSS po 5 latach, 4 st. po 8 latach oraz 7. st. po 15 latach; stopień prawdopodobieństwa badano metodą Kaplan-Meiera [15, 16]. Z kolei 3 rzuty w ciągu pierwszych 2 lat podawania Bataferonu® sygnalizowały przyszłą progresję choroby po 5 latach; $p = 0.004$ [20].

Rezultat leczenia chorych z rzutami zależy w dużej mierze od wrażliwości pacjentów na egzogeny IFN beta. Część niewrażliwych chorych wykazuje większą proporcję limfocytów Th1 uwalniających IFN gamma, cechuje się wyższym poziomem endogennego IFN beta w surowicy krwi i genetycznie uwarunkowanym brakiem reaktywności na egzogeny IFN beta [21].

Kompozyt rzutów choroby z innymi predyktorami

Ustąpienie rzutów podczas pierwszego roku leczenia nie jest wystarczającym i całkowicie pewnym predyktorem

years before the treatment from the ARR in a group of 63 patients not responding to the medicine. (1.5 ± 1.0 vs. 1.2 ± 0.6); $p = 0.27$ [11]. Analogically, in 63 patients responding to IFN beta and in 24 non-responders the ARRs were the same in the period of 2 years before the treatment (1.0 ± 1.0); $p = 0.70$ [12]. However, in the previous work the patients who a year before the therapy had a higher annual rate of relapses (1.9 ± 1.2) responded better to the medicine in comparison with the patients with a lower rate (1.4 ± 1.0); $p = 0.002$ [11]. The data are presented in table 1.

Simultaneously with this observation the patients responding to the mitoxantrone (MTX) or natalizumab (NAT) treatment had as well a higher annual rate of relapses in the period of 2 years before the treatment [18, 19]. An increased number of relapses among responders in the pre-treatment period does not seem reliable, however. It is shown by another comparison of 5 subgroups of responders and 5 non-responders. In the subgroups of patients responding to the IFN beta treatment the ARR before the treatment was 2.5 ± 1.0 , whereas among the non-responders it was 2.6 ± 1.4 ($p = ns$); [14]. Presumably lack of complete recovery after the first relapse, a slower (over 3 months) pace of recovery, a shorter interval between the first and the second relapse (< 6 months) and intensity of relapse before the treatment also do not determine the outcome of the IFN beta treatment. However, this issue needs confirming in further testing and clinical research. The prediction of efficacy before the treatment is difficult and still loaded with mistakes in spite of the outcome of clinical, genetic and biological research. The prediction of the outcome of treatment during the first 2 years of the IFN beta therapy is easier and much more reliable. An important predictor is the disappearance or a considerable reduction of relapses during the first 2 years of treatment. In 3 series the ARR in responders decreased to 0.4 in the first year of treatment and to 0.5 and 0.2 after 2 years, whereas in non-responders it increased to 2.0 and 0.8; $p \leq 0.004$ [11, 12, 17]. Only one incidence of relapse within the first 2 years of treatment proved a lower probability of exceeding step 3 in Expanded Disability Status Scale (EDSS) after 5 years, step 4 after 8 years and step 7 after 15 years; the degree of probability was established on the basis of the Kaplan-Meier method [15, 16]. By contrast 3 relapses within the first 2 years of the Betaferon® treatment signalled the future progression of a disease after 5 years; $p = 0.004$ [20].

The outcome of the treatment of patients with relapses depends on their sensitivity to the exogenous IFN beta. Some insensitive patients demonstrate a higher proportion of Th1 lymphocytes releasing IFN gamma, a higher level of the endogenous IFN beta in the blood serum and genetically conditioned lack of reactivity to the exogenous IFN beta [21].

Tabela 2. Stopień niepełnosprawności w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności Układu Nerwowego (EDSS) u reagujących i niereagujących chorych z nawracająco-zwalniającym stwardnieniem rozsianym przed leczeniem interferonem beta
Table 2. Extended Disability Status Scale (EDSS) in responding and non-responding RRMS patients before the IFN beta treatment

Autorzy Authors	Liczba chorych Number of patients	Stopień niepełnosprawności w EDSS EDSS steps		Różnica stopni Difference in steps	Istotność statystyczna Statistical significance
		reagujący na IFN beta Responding to IFN beta	niereagujący na IFN beta Not responding to IFN beta		
Waubant i wsp. [11] Waubant et al. [11]	200	1,4 ± 1.8	1.7 ± 2.0	brak istotnej różnicy (-0.3) no significant difference (-0.3)	p = 0.32
Rudick i wsp. [12] Rudick et al. [12]	84	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.7	brak istotnej różnicy (+0.3) no significant difference (+0.3)	p = 0.10
Rio i wsp. [14] Rio et al. [14]	100	2,2 ± 1.1*	2.5 ± 1.0	różnica ułamka stopnia (-0,3) fraction of a step difference(-0,3)	p < 0.05
Rio i wsp. [17] Rio et al. [17]	152	1.9 ± 0.9	2.1 ± 0.9	brak różnicy no difference	p = ns
Karabudak i wsp. [25] Karabudak et al. [25]	211	1.8 ± 0.9	2.7 ± 1.3	mniejszy stopień NP. przed leczeniem u reagujących (-0.9) lower EDSS step before the treatment in responders (-0.9)	p < 0.05

* podgrupa 80 chorych z 2 rzutami przed leczeniem

* subgroup of 80 patients with 2 relapses before the treatment

pozytywnego wyniku terapii po dalszych 2-3 latach. Zdaniem Rio i wsp. [22] lepszym predyktorem pomyślnego wyniku leczenia chorych na NZSR (n = 222) był specjalny kompozyt. Składał się on z zerowego lub obniżającego się RWR, z zatrzymującej się progresji choroby oraz z obrazów RM bez nowych lub poszerzających się T2-zależnych uszkodzeń. Chorzy z tym kompozytem na początku leczenia mieli po 3 latach mniejszą progresję choroby, aniżeli chorzy z uprzednimi rzutami i wcześniejszymi, aktywnymi T2- zależnymi uszkodzeniami (iloraz szans 4.4), [22]. Podobne znaczenie miał inny kompozyt składający się z 2 lub większej liczby rzutów oraz z co najmniej 2 nowych T1- zależnych wzmacniających się zmian (Gd+) w ciągu 2 lat poprzedzających terapię.

Chorzy z niższą średnią kompozytu (0.53 ± 0.49) po 2-letnim leczeniu IFN beta – 1 a i.m. wykazali mniejsze ryzyko rzutu w nadchodzącym roku i progresji NP w ciągu 8 lat, aniżeli chorzy z wyższą średnią kompozytu (1.2 ± 0.67); iloraz szans 2.9 [23].

Stopień niepełnosprawności

Chorzy z CIS (n = 370) rozpoczynający później leczenie IFN beta 1b, ale z wyjściowo niższą NP (1.43 ± 0.86 w EDSS) mieli po 3 latach terapii **większą** NP (1.58 ± 1.11), natomiast wcześniej leczeni z początkowo wyższą NP (1.52 ± 0.89) wykazali po leczeniu zmniejszenie NP

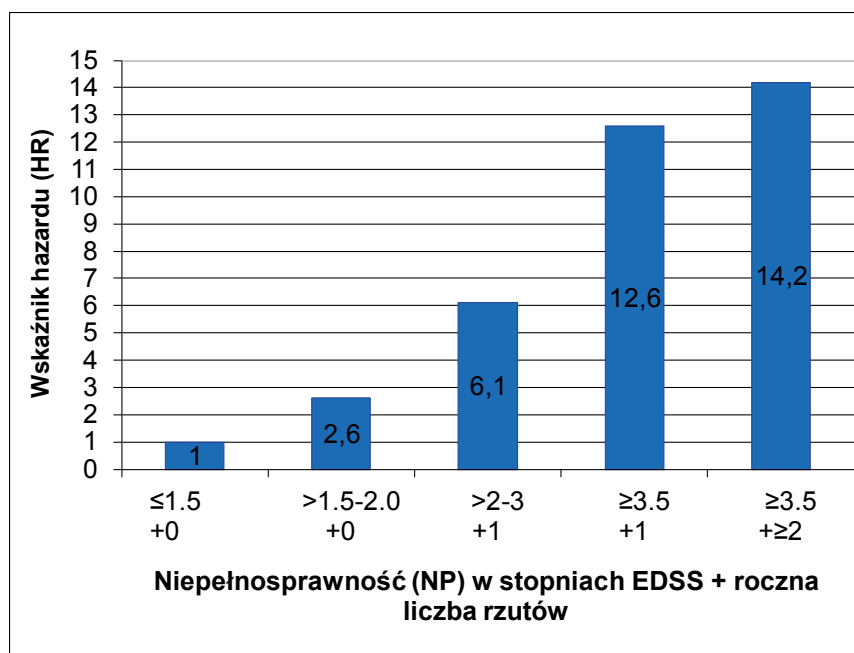
A composite of relapses with other predictors

The disappearance of relapses in the first year of treatment is not a sufficient and completely reliable predictor of a positive result of the therapy after further 2-3 years. According to Rio et al. [22] a better predictor of a positive outcome of treatment of RRMS patients (n = 222) was a special composite. It consisted of zero or decreasing annual rate of relapses, diminishing progression of a disease and MR images without new or enhancing T2-related lesions. After 3 years the patients with the composite at the beginning of the treatment displayed a slower progression of a disease than the patients with previous relapses and active T2-related lesions (odds ratio 4.4), [22]. A similar meaning was conveyed by another composite consisting of 2 or more relapses and at least 2 new T1-related enhancing lesions (Gd+) within the period of 2 years before the therapy.

The patients with a lower composite mean (0.53 ± 0.49) after 2 years of the IFN beta-1 a IM treatment showed a lower risk of relapse in the year ahead and progression of disability within 8 years than the patients with a higher composite mean (1.2 ± 0.67); odds ratio 2.9 [23].

Disability scale status

The patients with clinically isolated syndromes (n=370) who began the IFN beta 1b treatment later but with a lower initial disability scale status (1.43 ± 0.86 EDSS) had



Ryc. 1. Ryzyko 4. stopnia NP po 7 latach u leczonych IFN beta określone wskaźnikiem hazardu w zależności od stopnia NP i liczby rzutów podczas pierwszego roku leczenia [27]

Fig. 1. The risk of step 4 (EDSS) after 7 years in patients treated with IFN beta defined with hazard ratio based on the disability level and number of relapses in the first year of treatment [27]

(1.41 ± 1.24); $p = 0.047$ [5]. Dowodzi to, że stopień NP przed leczeniem nie miał w CIS znaczenia w predykcji wyniku leczenia. Stopień NP przed leczeniem 3 grup z NZSR lepiej reagujących na terapię był taki sam, jak stopień NP w grupach gorzej reagujących [11, 12, 15]. W kohortach liczących 200, 84 i 152 chorych średni stopień NP u reagujących wahał się do 1.4 do 2.3, zaś u niereagujących od 1.7 do 2.1 st. w EDSS; $p = ns$ [11, 12, 17]. Analogicznie do tego mniejszy stopień NP u leczonych octanem glatirameru (GA) albo NAT także nie był predyktorem skuteczniejszej terapii [19, 24]. Znaczenie stopnia NP przed leczeniem w orzekaniu spodziewanego wyniku terapii IFN beta budzi jednak pewne kontrowersje. W 2 innych pracach nieco lepsze wyniki stosowania IFN beta uzyskano u chorych z mniejszą NP przed leczeniem ($p < 0.05$) [14, 15] tab. 2.

Te niejednoznaczne dane można interpretować w ten sposób, iż sam stopień NP przed leczeniem, zwłaszcza jeśli nie przekracza 3 st. EDSS, nie jest wystarczającym i pewnym predyktorem skutecznej terapii IFN beta.

Stopień NP podczas pierwszych 2 lat leczenia ma przypuszczalnie dużo większą predykcyjną wartość niż przed leczeniem. Rudnick i wsp. [26] rzadziej obserwowali 4 st. po 8 latach u 29 leczonych Avonexem® z mniejszą początkową NP (do 2 st.) aniżeli u 50 leczonych z większą wyjściową NP (2.5 – 3.5 st.); dokładny test Fishera: $p < 0.0001$. Podobnie w innej grupie leczono ($n = 100$) przez 2 lata stopień NP-u lżejszych inwalidów (≤ 3 st.) był predyktorem korzystniejszego wyniku leczenia, niż stopień (≥ 3.5) u cięższych inwalidów [27]. Prawdopodobnie

a bigger disability (1.58 ± 1.11) after a 3-year treatment, whereas the patients who began the treatment earlier and with a higher initial disability scale status (1.52 ± 0.89) displayed a decrease in the level of disability after the treatment (1.41 ± 1.24); $p = 0.047$ [5]. It proves that the disability scale status before the treatment did not have any meaning in CIS in the treatment outcome prediction. The pre-treatment disability scale status of 3 groups with RRMS responding better to the therapy was the same as in the groups responding worse to the treatment [11, 12, 15]. In the cohorts of 200, 84 i 152 patients the average disability scale status among the responders was between 1.4 and 2.3, whereas among the non-responders it was between 1.7 and 2.1 (EDSS); $p = ns$ [11, 12, 17]. Analogically, a lower disability scale status in the patients treated with glatiramer acetate (GA) or NAT was not as well a predictor of a more effective therapy [19, 24]. The meaning of disability level before the treatment in the prediction of the expected IFN beta treatment outcome is to some extent controversial. In other 2 works slightly better results of the IFN beta treatment were obtained in patients with a smaller disability before the treatment ($p < 0.05$), [14, 15]; table 2.

These inconclusive data can be interpreted in such a way that the pre-treatment disability scale status alone, especially if it does not exceed the EDSS step 3.0, is not a reliable and sufficient predictor of an effective IFN beta treatment. The disability scale status within the first 2 years of treatment probably has a higher predictive value than before the treatment. Rudick et al. [26] observed less

bieństwo 4. st. NP po 7 latach u leczonych przez rok lub dłużej było mniejsze, jeśli w trakcie początkowej terapii NP była wyraźnie niższa. Jeśli natomiast na początku leczenia NP była większa i towarzyszyło jej 2 lub więcej rzutów, to prawdopodobieństwo 7 st. po 7 latach było bardzo wysokie; test regresji proporcjonalnych hazardów wg Coxa: $p < 0.001$ [27]. Wskaźniki hazardu w tym badaniu przedstawia ryc. 1

Wyniki dwóch ostatnich badań przemawiają za tym, że lepszych rezultatów można oczekiwać u leczonych ze zmniejszającą się NP w ciągu pierwszych 2 lat terapii. Predykcja oparta wyłącznie na stopniu NP podczas wczesnej fazy leczenia jest jednak mniej pewna. Tak jak w orzekaniu opartym na rzutach wymaga ona wzmocnienia innymi predyktorami.

Progresja niepełnosprawności

Dwie prace dotyczyły predykcji oczekiwanej NP u leczonych IFN beta, jeśli otrzymujący lek nie mieli w ciągu pierwszych 2 lat terapii potwierdzonej po 6 mies. progresji choroby. W pierwszej pracy stwierdzono, że tylko 13% reagujących na IFN beta wykazało podczas początkowego leczenia progresję, podczas gdy 32% niereagujących cechowała się postępowaniem choroby; $p = 0.001$ [11]. W drugiej pracy stabilna NP przez 24 mies. leczenia towarzyszyła mniejszemu ryzyku 4., 6. i 7. stopnia NP po 8 latach [26]. W jeszcze innym badaniu ustalono, że wartość predyktora, jaką jest progresja choroby wyraźnie rośnie, jeśli kojarzy się go z innymi orzecznikami. Wystąpienie progresji choroby wraz z nowymi lub poszerzającymi się T2- zależnymi uszkodzeniami u części 222 leczonych przez rok IFN beta pozwoliły na identyfikację gorzej rokujących chorych. Grupa ta nie reagowała na terapię i miała po 3 latach większą NP [22].

Pozostałe czynniki kliniczne i terapeutyczne

Długość choroby przed leczeniem nie wpłynęła na wynik dwuletniej terapii [12, 15, 17]. Rezultat leczenia chorych z NZSR był pomyślniejszy niż chorych z WPSR [11]. U reagujących z NZSR ($n = 127$) NP obniżyła się do 1.8 ± 2.0 st. ($p = 0.0002$), natomiast u reagujących z WPSR ($n = 62$) zmieniła się minimalnie do 5.4 ± 1.3 st. ($p = 0.51$), [11]. Wcześniejsze rozpoczęcie wstrzyknięć IFN beta było predyktorem korzystniejszego wyniku leczenia w grupie 234 chorych, ale tylko u tych, którzy zachorowali w młodszym wieku, nie chorowali dłużej niż 2 lata, nie mieli więcej niż 2 rzuty choroby i nie przekroczyli 3. st. NP [27]. Długość leczenia powyżej 6 mies. nie była *per se* orzecznikiem pomyślnego wyniku terapii IFN beta. W badaniu PRISMS 73% leczonych było wolnych od progresji w ciągu pierwszych 2 lat oraz 56% w ciągu 3. i 4. r. stosowania IFN beta – 1a s.c. [3]. Mniejsza grupa chorych bardziej korzystała z leczenia dopiero w 2. lub 3. roku stosowania IFN beta – 1b, co autorzy opisali jako „kumulujący się efekt” terapii [28]. Rodzaj produktu IFN

frequently step 4 after 8 years of treatment in 29 Avonex®-treated patients with a lower initial disability scale status (\leq step 2.0) than in 50 patients with a higher initial disability scale status (steps 2.5 – 3.5); Fisher's exact test: $p < 0.0001$. Analogically, in another group of patients ($n=100$) treated for 2 years, the lower disability scale status (\leq step 3.0) was the predictor of a more effective treatment outcome than the higher status (\leq step 3.5) [27]. The probability of step 4 (EDSS) after 7 years in the patients treated for a year or longer was smaller if the initial disability scale status was considerably lower. If the initial disability scale status was higher and if it was accompanied by 2 or more relapses, the probability of step 7 after 7 years was extremely high; Cox proportional hazards regression test: $p < 0.001$ [27]. The hazard ratio in the research is presented in Fig.1.

The findings of the two last studies show that better results can be expected in patients with a decreasing disability scale status within the first 2 years of treatment. However, the prediction based only on the disability level in the early phase of treatment is less reliable. Similarly to the prediction based on relapses it requires strengthening with other predictors.

Progression of disability

Two articles dealt with the prediction of the expected disability level in patients treated with IFN beta if during the first 2 years of treatment they did not have the disease progression confirmed after 6 months. In the first study it was shown that only 13% of responders to IFN beta demonstrated the progression during the early treatment as compared to 32% of non-responders who were characterized by the disease progression; $p = 0.001$ [11]. In the second study the disability level stable for 24 months of treatment accompanied a lower risk of step 4.0, 6.0 and 7.0 on the disability scale after 8 years [26]. In another research it was established that the value of the disease progression as a predictor increases significantly if it is combined with other predictors. The occurrence of the disease progression with new or enhancing T2-related lesions in some of 222 patients treated with IFN beta for a year allowed to identify the patients with worse prognosis. The group did not respond to the treatment and had a higher disability scale status after 3 years [22].

Other clinical and therapeutic factors

The length of the disease before the treatment did not affect the outcome of the 2-year therapy [12, 15, 17]. The treatment outcome in the patients with RRMS was more auspicious than in the patients with SPMS [11]. In the responders with RRMS ($n = 127$) the disability scale status decreased to 1.8 ± 2.0 ($p = 0.0002$), whereas in the responders with SPMS ($n = 62$) it changed minimally to 5.4 ± 1.3 ($p = 0.51$), [11]. The early application of IFN beta injections was a predictor of a better outcome in the group of 234 patients, but only in those who fell ill at

beta nie stanowił prezyktora skuteczności leczenia. Należy oczekiwać, że wynik leczenia jakimkolwiek produktem IFN beta będzie u chorych z CIS i NZSR zbliżony [29].

Zmiany na obrazach RM przed i na początku leczenia

Parametry RM mózgu nie orzekały przed leczeniem o wyniku stosowania IFN beta. Objętość uszkodzeń T2- i T1- zależnych oraz zanik miąższowej frakcji mózgu (BPF) nie różniły się istotnie przed terapią u reagujących i niereagujących na lek [17]. Objętość wzmacniających się po gadolinie T1- zależnych zmian (Gd+) była u chorych ze stabilną lub rosnącą NP podobna przed leczeniem ($0.3 \pm 0.9 \text{ cm}^3$ vs. $1.1 \pm 2.5 \text{ cm}^3$; $p = \text{ns}$), [17]. Natomiast w innym badaniu liczba tych zmian u chorych ze stabilną NP była niższa (0 ± 0.2) niż chorych z pogarszającą się NP przed terapią (3.0 ± 0.4); $p < 0.01$ [12].

Przewidywanie długookresowego skutku terapii w trakcie jej trwania opiera się na kilku przesłankach. Część chorych z CIS (114/193) tylko z 1 nowym T2- zależnym uszkodzeniem i bez wzmacniających się ognisk (Gd+) miała po 6 mies. leczenia Avonexem® mniejsze ryzyko 2. rzutu oraz zagrożenie progresją i konwersją po 5 latach do CDMS [30]. Podobnie część chorych (271/468) z CIS po rocznym podawaniu IFN beta – 1b nie konwertowało do CDMS, jeśli miało ≤ 8 T2- zależnych uszkodzeń [31]. Po rocznym leczeniu IFN beta – 1a s.c. rosnąca liczba nowych T2 – zależnych uszkodzeń u chorych (83/373) z NZSR była predyktorem zwiększającej się średniej liczby rzutów (5) po 4 latach [32]. Analogicznie predyktor ten sygnalizował większą liczbę nadchodzących pogorszeń NP potwierdzonych po 3 mies.; średnia 1.4 pogorszeń o ≥ 1 st. EDSS [32].

Predykcja wyniku leczenia IFN beta na podstawie zmian parametrów RM we wczesnej fazie terapii ma duże znaczenie. Dotyczy to zwłaszcza młodszych chorych z rzadszymi rzutami, jeszcze niewielkim stopniem NP (< 3 w EDSS); z możliwością zmiany leku na MTX, NAT lub inne środki doustne. W grupie 152 leczonych IFN beta przez 2 lata 128 z mniejszymi aktywnymi zmianami na obrazach RM w ciągu pierwszego roku nie miało następnie po 2 latach progresji choroby [17]. Natomiast 24 leczonych spośród 152, którzy mieli początkowo większe aktywne zmiany wykazało po 2 latach wyraźną progresję choroby; $p \leq 0.01$ [17]. Orzekanie o wyniku leczenia na podstawie wczesnego występowania aktywnych zmian nie jest jednak całkiem proste i jednoznaczne. Inna grupa leczonych Avonexem®, która na początku terapii miała 0-1 wzmacniających się po kontraście uszkodzeń mózgu (Gd+) oraz grupa 21 leczonych z 2 lub większą liczbą tego typu zmian miała po 2 latach podobną NP ($+0.01$ st. vs. $+ 0.79$ st); $p = 0.07$ [26]. Z kolei brak wzmacniających się ognisk (Gd+) w ciągu pierwszego roku leczenia przemawiała za mniejszą liczbą przyszłych rzutów. Po roku leczenia Rebifem® 51 chorych bez wzmacniających się

a younger age, were ill for no longer than 2 years, had no more than 2 relapses and did not exceed step 3.0 on the disability scale [27]. The length of the treatment was not *per se* a predictor of the successful outcome of the IFN beta therapy. In the PRISMS research 73% of patients were free from progression within the first 2 years and 56% within the third and fourth year of the IFN beta-1a treatment s.c. [3]. A smaller group of patients benefitted from the therapy only in the 2nd or 3rd year of the IFN beta-1b treatment, which was described by the authors as “an accumulating effect” of therapy [28]. The type of an INF beta product was not a predictor of the effectiveness of treatment. It should be expected that the outcome of the treatment in patients with CIS and with RRMS with any IFN beta product will be similar [29].

Changes in MR images before and at the beginning of the treatment

MR parameters of the brain did not determine the outcome of the IFN beta treatment before the therapy. The volume of the T2- and T1- related lesions and the disappearance of brain parenchymal fraction (BPF) in responders and non-responders did not differ significantly before the treatment [17]. The volume of T1-related lesions reinforcing after gadolinium (Gd+) was similar in patients with a stable or increasing disability level before the treatment ($0.3 \pm 0.9 \text{ cm}^3$ vs. $1.1 \pm 2.5 \text{ cm}^3$; $p = \text{ns}$), [17]. In another research, however, the number of lesions in patients with a stable disability level was lower (0 ± 0.2) than in patients with disability getting worse before the treatment (3.0 ± 0.4); $p < 0.01$ [12]. Predicting the long-term treatment outcome during the therapy is based on a number of factors. Some patients with CIS (114/193) and only with 1 new T2-related lesion and without enhancing foci (Gd+) after the 6-month treatment with Avonex® underwent a lower risk of the second relapse and the progression and conversion to CDMS after 5 years [30]. Similarly, some patients (271/468) with CIS after a one-year IFN beta – 1b treatment did not convert to CDMS if they had ≤ 8 T2-related lesions [31]. After a one-year IFN beta – 1a s.c. treatment the rising number of new T2-related lesions in patients (83/373) with RRMS was a predictor of the increasing mean number of relapses (5) after 4 years [32]. Analogically, the predictor signalled a higher number of forthcoming disability progressions confirmed after 3 months; mean 1.4 of progressions by ≥ 1 step EDSS [32].

The prediction of the IFN beta treatment outcome on the basis of the change of MR parameters in the early treatment period has a significant meaning. It concerns especially younger patients with less frequent relapses, still low disability scale status (< 3.0 EDSS); with the possibility of changing the medicine to MTX, NAT or other oral medicines. In the group of 152 patients treated with IFN beta for 2 years 128 with smaller active MR

uszkodzeń (Gd+) wykazało obniżenie RWR do 0.38 po 6 latach [32]. Natomiast 16 chorych z ≥ 1 pokontrastowych zmian (Gd+) cechowało się wzrostem RWR do 0.78; $p < 0.001$ [32]. Większa objętość T1 – zależnych wzmacniających się ognisk (Gd+) nie była jednak predyktorem przyszłej NP po dwuletnim leczeniu [17]. Świadczy to, że wzmacniające się ogniska (T1 Gd+) mają zmienny rozwój i niejednorodne uszkodzenie włókien osiowych i mieliny [34].

Kompozyt parametrów RM

W jednej z prac podniesiono fakt, że zarówno nowe lub poszerzające się T2-zależne uszkodzenia, jak i aktywne, pokontrastowe T1-zależne zmiany (Gd+) na początku leczenia IFN beta nie przesądzają o wyniku terapii [20]. Większe znaczenie predykcyjne przypisuje się trzystopniowemu kompozytowi parametrów RM. Stopień 0 oznaczał 0-6 aktywnych T2-zależnych uszkodzeń oraz ich niską objętość ($<280 \text{ mm}^3$), stopień 1 odpowiadał podwyższeniu jednego z tych parametrów, zaś stopień 2 obrazował powiększenie obu w ciągu roku terapii [35]. Ogółem 155 (86%) leczonych Rebifem® z zerowym stopniem kompozytu miało po 2 latach wolniejszą progresję choroby w porównaniu do 11 (6%) leczonych z 2. st. kompozytu; $p = 0.0002$ [35]. Przemawia to za wysoką istotnością kompozytowych zmian neuroobrazowych podczas rocznego leczenia w predykcji klinicznej progresji po 2 latach.

Skróty: CDMS (clinically definite multiple sclerosis) – klinicznie pewne stwardnienie rozсіяne, CIS (clinically isolated syndromes) – klinicznie izolowane zespoły, EDSS (expanded disability status scale) – rozszerzona skala niepełnosprawności układu nerwowego, GA (glatiramer acetate) – octan glatirameru, IFN beta – interferon beta, MTX – metoteksan, NAT – natalizumab, NP – niepełnosprawność, NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozсіяne, RM – rezonans magnetyczny, WPSR – wtórnie postępujące stwardnienie rozсіяne.

changes in the first year did not display the progression of the disease after 2 years [17]. 24 patients out of 152 who had more active changes at the beginning demonstrated a considerable progression of the disease after 2 years; $p \leq 0.01$ [17]. The prediction of the treatment outcome on the basis of the early occurrence of active changes is still not simple or clear. Another group of patients treated with Avonex® who at the beginning of the therapy had 0-1 brain lesions enhancing after the contrast (Gd+) and 21 patients treated with 2 or more changes of this type displayed a similar disability scale status after 2 years (+0.01 st. vs. + 0.79 st); $p = 0.07$ [26]. By contrast, lack of enhancing foci (Gd+) in the first year of treatment prognosticated a smaller number of future relapses. After a one-year treatment with Rebif®51 the patients without enhancing lesions (Gd+) demonstrated the reduction in ARR to 0.38 after 6 years [32]. By contrast, 16 patients with ≥ 1 post-contrast changes (Gd+) displayed the increase in ARR to 0.78; $p < 0.001$ [32]. However, a bigger volume of T1-related enhancing foci (Gd+) was not a predictor of the future disability level after the 2-year treatment [17]. It proves that enhancing foci (T1 Gd+) have a changeable development and heterogeneous axial fibres and myelin damage [34].

Composite MRI score

In one of the studies it was indicated that neither new or enhancing T2-related lesions nor active post-contrast T1-related lesions (Gd+) at the beginning of the IFN beta treatment determine the outcome of the therapy [20]. A bigger predictive meaning is assigned to the 3-degree composite of MRI parameters. Degree 0 signified 0-6 active T2-related lesions and their low volume ($<280 \text{ mm}^3$), degree 1 related to a rise in one of these parameters, whereas degree 2 illustrated the growth of both of them in the first year of therapy [35]. All in all 155 (86%) patients treated with Rebif® and with composite degree 0 displayed a slower disease progression after 2 years as compared to 11 (6%) patients with composite degree 2; $p = 0.0002$ [35]. It indicates a profound significance of composite changes in neuroimages during one-year treatment for the prediction of the clinical progression after 2 years.

Abbreviations: ARR – annualized relapse rate, CDMS – clinically definite multiple sclerosis, CIS – clinically isolated syndromes, EDSS – expanded disability status scale, GA – glatiramer acetate, IFN beta – interferon beta, MR – magnetic resonance, MRI – magnetic resonance imaging, MS – multiple sclerosis, MTX – methotrexate, NAT – natalizumab, RRSM – relapsing-remitting MS, SPMS – secondary-progressive MS

Piśmiennictwo / References

1. Dhib-Jalbut S., Marks S. : Interferon- β – mechanism of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74, supl. 1, s. S17-S24.
2. Mitsdoerfer M., Kuchroo V.: How does interferon- β really work in multiple sclerosis? *Ann. Neurol.* 2009; 65: 487-488.
3. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-1636.
4. Jacobs L. Cookfair D., Rudick R. i wsp.: Intramuscular interferon beta – 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285-294.
5. Kappos L., Freedman M., Polman C. i wsp.: Effect of early vs. delayed interferon beta – 1b treatment of disability after first clinical event suggestive of MS: a 3 – year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.
6. Freedman M., Patry D., Grand' Maison F. i wsp. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J. Neurolo. Sci.* 2004; 31: 157-168.
7. Walansky L., Cook S., Skurnick J. i wsp. Betaferon vs. Copaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints (BECOME): announcement on final primary study outcome. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: supl. 2, S 58.
8. Cendrowski W.: Rzyzko zmniejszonej skuteczności interferonu beta u chorych na stwardnienie rozsiane przyjmujących leki uzupełniające *Neurol. Prakt.* 2008; 8/5: 6-11.
9. O'Brien M., Longan R., Cosellio L. i wsp.: OAS genotype predicts responsiveness to beta – interferon therapy. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: supl. 1, S 194 – S 195.
10. Drulovic J., Savic E., Pekmezovic T. i wsp.: T-bet mRNA as a potential prognostic marker of treatment response to IFN- β in RRMS. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: supl. 2, S 236.
11. Waubant E., Vukusic E. Ginoux L. i wsp.: Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003; 61: 184-189.
12. Rudick R., Lee J.-Ch. Simon J. i wsp.: Defining interferon β response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2004; 56: 548-555.
13. Peterit H. Nolden S., Schoppe S. i wsp.: Low interferon gamma producers are better treatment responders: a two-year follow-up of interferon-beta treated MS patients. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 492-494.
14. Rio J., Nos C., Tintoré M. i wsp.: Defining the response to interferon- β in RR MS patients. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 344-352.
15. Bosca I., Coret F., Valero C. i wsp.: Effect of relapses over early progression of disability in MS patients treated with beta-interferon. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 636-639.
16. Rudick R., Lee J.-Ch., Bermel R. i wsp.: Predictors of long-term disability in RRMS: 8- and 15-year analyses from the phase 3 clinical trial of intramuscular interferon beta – 1a. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: supl. 1, S 176.
17. Rio J., Rovira A., Tintore M. i wsp.: Relationship between MRI lesion activity and response to IFN- β in RRMS patients. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 479-484.
18. Debouverie M., Vandenberghe H., Morrissey S. i wsp.: Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of MS. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 407-412.
19. Munschauer F., Giovannoni G., Lublin F. i wsp.: Natalizumab significantly increases the cumulative probability of sustained improvements in physical disability. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: supl. 1, S 167-S 168.
20. Schmit E., Gourraud P., Coutourier N. i wsp.: Early prediction of the long-term response to IFN beta in RRMS patients. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: supl. 2, S 58-S 59.
21. Comabella M., Rio J., Espejo C. i wsp.: Changes in matrix metalloproteinases and their inhibitors during interferon beta treatment in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 2009; 130: 145-150.
22. Rio J., Rovira A., Hueriga E. i wsp.: Clinical and MRI measures in the assessment of the response to interferon beta. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: supl. S 175.
23. Cutter G., Sormani M., Simon J. i wsp.: A clinical – MRI composite score predictive of longer outcome in RRMS. *Neurology* 2009; 72: supl. 3, A 408.
24. Gajofatto A., Bacchetti P., Grimes B. i wsp. : Demographic and clinical predictors of response to interferon beta and glatiramer acetate as first-line treatment for RRMS. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: supl. 2, S 57 – S 58.
25. Karabudak R., Kurne A., Avdin Ö. i wsp.: Clinical differences between responders and non-responders to interferon beta treatment in MS. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: supl. 2, S 51 – S 52.
26. Rudick R., Lee J.-C. Zhang H. i wsp.: Progression of disability at 2 years predicts disability at 8 years in relapsing MS: analysis from the phase 3 clinical trial of intramuscular interferon beta- 1a. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: supl. 2, S 54.
27. Trojano M., Amato M., Avolio C., i wsp. : Heterogenous impact of an early IFN beta treatment on disability progression in RRMS subgroups with different baseline clinical profiles. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: supl. 2, S 59.
28. Bojko A., Davidowskaya M., Deomina T. i wsp.: MS course in RRMS and SPMS patients on IFN beta-1b treatment for At least 3 years: data from a Mocsow centre. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: supl. 1, S 82.
29. Cendrowski W.: BENEFIT, CHAMPS i ETOMS: porównanie wyników leczenia intrerferonem beta chorych na kliniczne izolowane zespoły sugerujące stwardnienie rozsiane. *Aktualności Neurol.* 2006; 6: 195-199.
30. Kinkel R., Pace A., Simon J. i wsp. : Early MRI activity during IFN beta-1a therapy predicts disease activity at 5 years in patients at high risk for developing CDMS. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: supl. 2, S 129.
31. Maral B., Pohl Ch., Vitdehaag B., i wsp.: Baseline MRI predictors for conversion to CDMS and Mc Donald multiple sclerosis based on integrated 3-year data from the BENEFIT study. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: supl. 1, S 19.
32. Sandberg-Wollheim M. on behalf of the the PRISMS Study Group: The relationship between MRI lesion activity,

- relapses and disability progression in RRMS: a post-hoc analysis from the PRISMS study. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: supl. 1, S 154.
33. Giuni E., Paoliello A., Tomassini V. i wsp.: An active scan at 12th month of therapy is associated with a worse response to IFN beta over the subsequent five years of treatment in RRMS. *Neurology* 2004; 60: supl. 1 A 251-A 252.
34. Elskamp I., Lembcke J., Dattolo V. i wsp.: Persistent T1 hypointensity as an MRI marker for treatment efficacy in MS. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 764 – 769.
35. Traboulsee A., Zhao Y., Li D.: Composite MRI score as a biomarker in clinical trials in MS. *Neurology* 2006; 66: supl. 2, A73 – A74.

Adres do korespondencji / Mailing address:

W. Cendrowski

02-533 Warszawa, Balladyny 1d/6

Praca finansowana ze środków własnych