

# CHOROBY DEMIELINIZACYJNE I ZWYRODNIENIOWE

Wojciech Cendrowski

Received: 28.07.2006

Accepted: 15.08.2006

Published: 30.09.2006

## BENEFIT, CHAMPS i ETOMS: porównanie wyników leczenia interferonem beta chorych na klinicznie izolowane zespoły sugerujące stwardnienie rozsiane

BENEFIT, CHAMPS and ETOMS: comparison of outcome of interferon-beta treatment in patients with clinically isolated sclerosis multiplex-like syndromes

Ogólnodostępna Przychodnia Specjalistyczna w Warszawie

Correspondence to: Doc. dr n. med. W. Cendrowski, ul. Balladyny 1d/6, 02-533 Warszawa, tel.: 022 845 28 61

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Dwuletnie wyniki trzech nierównoległych, prospektywnych, kontrolowanych przez placebo badań (BENEFIT, CHAMPS, ETOMS) dowiodły, że IFN beta-1b s.c. (Betaferon®), IFN beta-1a i.m. (Avonex®) i IFN beta-1a s.c. (Rebif®) w podobnym stopniu zapobiegły konwersji klinicznie izolowanych zespołów (KIZ) w klinicznie pewne stwardnienie rozsiane (KP SR). Mniejsze proporcje chorych z KIZ w grupach Betaferonu®, Avonexu® i Rebifu® przekształciły się w KP SR w porównaniu z frakcją w grupach placebo (28%, 21%, 34% vs 45%, 35%, 45%); p od 0,047 do 0,00007. Średnia liczba dni do wystąpienia KP SR została wydłużona przez trzy produkty IFN beta (363, 375, 569 dni), lecz nie przez placebo (255, 309, 252 dni); p między <0,05 i 0,00007. *Verum* silniej niż placebo zmniejszyło średnią lub medianę liczby nowych, T2-zależnych uszkodzeń mózgu (1,0 vs 2,0; 2,1 vs 5,0; 2,0 vs 3,0); p = różnice istotne. Średnia lub mediana wzmacniających się po kontraście uszkodzeń również uległa istotnej redukcji w BENEFIT, CHAMPS, ale nie w ETOMS. Pośrednie porównanie dowiodło, że trzy produkty IFN beta częściowo zapobiegły lub opóźniły konwersję KIZ w KP SR i zahamowały ewolucję nowych uszkodzeń mózgu na obrazach rezonansu magnetycznego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** interferon beta, KIZ, konwersja, KP SR

### Summary

The 2-year outcomes of three non-parallel, prospective, placebo-controlled studies (BENEFIT, CHAMPS, ETOMS) have shown that IFN beta-1b s.c. (Betaferon®), IFN beta-1a i.m. (Avonex®) and IFN beta-1a s.c. (Rebif®) similarly prevented conversion of clinically isolated syndromes (CIS) into clinically definite multiple sclerosis (CDMS). Smaller proportions of CIS patients in the Betaferon®, Avonex® and Rebif® groups converted to CDMS as compared with fractions in the placebo groups (28%, 21%, 34% vs. 45%, 35%, 45%); p from 0.047 to 0.00007. The mean number of days to CDMS development was prolonged by three products of IFN beta (363, 375, 569 days), but not by placebo (255, 309, 252 days); p between <0.05 and 0.00007. The mean or median number of new T2-related brain lesions was more strongly reduced in all studies by the *verum* than by placebo (1.0 vs. 2.0, 2.1 vs. 5.0, 2.0 vs. 3.0); the differences were significant. The mean or median number of new, enhancing lesions was also significantly reduced in the BENEFIT and in the CHAMPS studies, but not in the

ETOMS study. An indirect comparison proved that three products of IFN beta partially prevented or delayed conversion of CIS into CDMS and hampered the evolution of new brain lesions on magnetic resonance images.

**KEY WORDS:** interferon beta, CIS, conversion, CDMS

## WSTĘP

**N**awracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane (NZ SR) ma jednoobjawowy początek u ok. połowy chorych<sup>(1,2)</sup>. Monosymptomatyczny lub wielosymptomatyczny początek jest zróżnicowany. Chorzy z klinicznie izolowanymi zespołami (KIZ) wykazują z reguły mniejsze objawy kliniczne i zmiany rezonansowe mózgu i rdzenia kręgowego niż chorzy na NZ SR. Są oni zazwyczaj młodsi (28 vs 36 lat), przeszli tylko 1. rzut choroby, cechują się w porównaniu z chorymi na NZ SR mniejszą niepełnosprawnością (1,3 pkt wobec 2,8 pkt EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności układu nerwowego) i znacznie krócej trwającą chorobą (3 tyg. vs 6,1 roku)<sup>(3-7)</sup>. Przebycie 1. rzutu choroby, mała niepełnosprawność, ograniczona liczba i objętość T2-zależnych uszkodzeń mózgu na obrazach rezonansu magnetycznego (RM) nie wykluczają przekształcenia KIZ w SR. Konwersja KIZ w klinicznie pewne SR (KP SR) jest możliwa w każdym czasie i staje się prawdopodobniejsza, jeśli uszkodzenia mózgu na obrazach RM są liczne, zaś w płynie mózgowo-rdzeniowym występuje oligoklonalna IgG<sup>(8,9)</sup>.

W świetle tych spostrzeżeń istnieją przesłanki do zastosowania w najwcześniejszej fazie choroby leczenia interferonem beta (IFN beta). Trzy niezależne grupy badaczy podjęły wieloośrodkowe próby zapobiegania konwersji KIZ w KP SR. Badania te są znane pod skrótami BENEFIT (Betaferon® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment), CHAMPS (Controlled High Risk Subjects Avonex® Multiple Sclerosis) i ETOMS (Early Interferon beta-1a sc. Treatment of Multiple Sclerosis)<sup>(5,10,11)</sup>.

Przedmiotem niniejszej pracy jest krótka charakterystyka chorych uczestniczących w tych próbach i opis metody badań. Przede wszystkim jednak celem artykułu jest porównanie wyników leczenia 3 produktami interferonu beta (IFN beta). Porównanie rezultatów leczenia chorych z KIZ ma praktyczne znaczenie, ponieważ może wykazać, czy wszystkie produkty IFN beta są równie skuteczne w zapobieganiu konwersji KIZ w SR, czy tylko jeden z nich odznacza się szczególną efektywnością. Oprócz przekształcenia KIZ w SR wg określonych kryteriów<sup>(12,13)</sup>, chodzi także o przedłużenie okresu do 2. rzutu choroby oraz o zahamowanie rozwoju T2-zależnych i wzmacniających się po kontraście uszkodzeń mózgu na obrazach RM<sup>(5,10,11)</sup>.

## CHARAKTERYSTYKA CHORYCH UCZESTNICZĄCYCH W PRÓBACH

Trzy kohorty BENEFIT, CHAMPS i ETOMS liczyły 468, 383 i 263 chorych z KIZ. W pierwszej próbie 292 pacjentów otrzymywało IFN beta-1b s.c. (Betaferon®), w drugiej 193 przyjmowało IFN beta-1a i.m. (Avonex®), w trzeciej 131 osób zastosowano IFN beta-1a s.c. (Rebif®). Do badań włączono chorych, którzy w okresie od 1 do 12 tyg. przeszli pierwszy rzut choroby, mieli od 23 do 41 lat, cechowali się małą niepełnosprawnością, u których wykazano co najmniej 2 T2-zależne uszkodzenia mózgu o średnicy powyżej 3 mm, z których jedno miało okołokomorowe umiejscowienie<sup>(5,11,14)</sup>.

Porównanie kohort BENEFIT, CHAMPS i ETOMS przed leczeniem IFN beta wykazało kilka różnic. Grupa chorych z KIZ alokowanych do leczenia IFN beta-1b była liczniejsza niż grupy leczonych IFN beta-1a (292 vs 193 vs 131). Natomiast odsetek otrzymujących placebo był najniższy w pierwszej kohorcie (38). Niepełnosprawność była nieznacznie większa u osób leczonych Betaferonem® w porównaniu z leczonymi Avonexem® lub Rebifem® (1,5 vs 1,3 vs 1,2 pkt EDSS). Większe różnice zaznaczyły się we wstępnych wynikach RM mózgu. Średnia liczba T2-zależnych uszkodzeń i ich objętość były największe w ETOMS (tabela 1). Odsetek chorych z jednym lub większą liczbą ognisk wzmacniających się po kontraście był także najwyższy w ETOMS (58), średni w BENEFIT (43) i najniższy w CHAMPS (34) (tabela 1).

## LECZENIE CHORYCH Z KIZ

BENEFIT, CHAMPS i ETOMS są prospektywnymi, kontrolowanymi placebo, podwójnie maskowanymi i randomizowanymi próbami leczenia IFN beta chorych z KIZ. Przed rozpoczęciem leczenia IFN beta-1b 70% włączonych do badań chorych oraz blisko 100% leczonych IFN beta-1a i.m. i s.c. przeszło 3-dniowy cykl terapii metylprednizolonem (1 g i.v. *pro die*). Zasadnicza próba polegała na podaniu 250 µg Betaferonu® co 2. dzień s.c., 30 µg Avonexu® i.m. lub 22 µg Rebifu® s.c. raz na tydzień<sup>(5,11,14)</sup>. Kontrolni chorzy otrzymali odpowiednie dawki placebo. Leczenie kontynuowano przez 2 lata lub do wcześniejszego złamania kodu. Maskowany etap badań przerywano u chorych z 2. rzutem choroby lub z progresją o  $\geq 1,5$  pkt EDSS przed upływem 2 lat. Kryteria oceny wyników 1. etapu objęły: a) zahamowa-

nie wystąpienia 2. rzutu, b) czas do rozpoznania SR, c) zmniejszenie liczby nowych T2-zależnych i wzmacniających się po kontraście uszkodzeń mózgu w RM<sup>(5,11,14)</sup>. Po 2 latach choroby z KIZ lub wcześniej chorzy z SR przechodzili do 2. etapu otwartych badań<sup>(5,11,15,16)</sup>.

### PORÓWNANIE WYNIKÓW BENEFIT, CHAMPS I ETOMS

Wyniki leczenia 3 produktami IFN beta chorych z KIZ były zbliżone, pomimo tego że grupy badanych i metody leczenia różniły się. Warto podkreślić, że IFN beta-1b s.c. stosowano w wyższej i częstszej dawce aniżeli IFN beta-1a i.m. lub IFN beta-1a s.c. Z kolei IFN beta-1a i.m. podano przeciętnie wcześniej niż IFN beta-1b lub IFN beta-1a i.m. (tabela 1). Wszystkie preparaty IFN beta okazały się skuteczne, ponieważ w ciągu 2 lat leczenia istotnie zmniejszyły odsetki chorych z KP SR. Wyniosły

one: 28 po Betaferonie®, 21 po Avonexie® i 34 po Rebifie®<sup>(5,11,15)</sup>. Odpowiednie odsetki po placebo były wyższe i wynosiły 45, 35 i 45. Różnice między leczonymi *verum* lub placebo były statystycznie istotne (tabela 2).

Dane te oznaczają, że każdy z produktów IFN beta powstrzymywał konwersję KIZ w rozwiniętą w pełni chorobę spełniającą diagnostyczne kryteria wg Posera<sup>(12)</sup>. Jednocześnie IFN beta-1b hamował przekształcenie KIZ w SR wg kryteriów McDonalda<sup>(13)</sup>. Zmniejszenie ryzyka SR było podobne we wszystkich porównywanych próbach. Redukcja ryzyka przejścia w rozwiniętą w pełni chorobę sięgnęła 50% u leczonych IFN beta-1b, 49% u otrzymujących IFN beta-1a i.m. i 44% u przyjmujących IFN beta-1a s.c.<sup>(5,11,13)</sup>. Zbiorcze prawdopodobieństwo wystąpienia KP SR wg kryteriów Posera<sup>(12)</sup> było u leczonych IFN beta znacznie mniejsze (stosunek współczynników 0,54; 0,56 i 0,65) (tabela 2). Ważnym faktem było także wydłużenie czasu do 2. rzutu. U przyjmujących Rebil®

	BENEFIT <sup>(14,15,16)</sup>	CHAMPS <sup>(5)</sup>	ETOMS <sup>(11)</sup>
Liczba chorych ogółem	468	383	263
Liczba leczonych IFN beta	292	193	131
Liczba leczonych placebo	176 (38%)	190 (49%)	132 (50%)
Wiek w latach	30 (mediana) 24-38	33 (średnia) 25-41	29 (średnia) 23-35
Odsetek kobiet/mężczyzn	71/29	75/25	57/43
Długość choroby przed leczeniem (w dniach)	21 (średnia)	20 (mediana)	do 90
Liczba chorych z jednoogniskowym początkiem	153 (52%) (grupa IFN beta-1b)	383 (100%) (cała kohorta)	52 (40%) (grupa IFN beta-1a s.c.)
Średni stopień niepełnosprawności (pkt EDSS)	1,5	1,3	1,2
Odsetek chorych leczonych na wstępie kortykosteroidami	72	100	100
Termin rozpoczęcia leczenia IFN beta	pierwsze 60 dni	pierwsze 20 dni	pierwsze 90 dni
Liczba T2-zależnych uszkodzeń mózgu (mediana)	18	Brak danych	26
Objętość T2-zależnych uszkodzeń mózgu (mediana)	1952 mm <sup>3</sup>	2279 mm <sup>3</sup>	5543 mm <sup>3</sup>
Odsetek chorych z liczbą T2-zależnych uszkodzeń mózgu			
2-8	30	71	brak danych
≥9	70	29	
Odsetek chorych bez lub z uszkodzeniem mózgu po kontraście (Gd+)			
0	57	66	42
≥1	43	34	58

Tabela 1. Charakterystyka chorych z klinicznie izolowanymi zespołami leczonych interferonem beta

wydłużył się czas do 2. rzutu w porównaniu z osobami leczonymi placebo (569 dni vs 252 dni). Okres bez rzutu był także dłuższy po Betaferonie® (363 dni) oraz po Avonexie® (371 dni) w porównaniu z okresem po placebo (255 i 309 dni) (tabela 2).

Badanie RM mózgu chorych z KIZ w kohortach BENEFIT, CHAMPS i ETOMS po 24 oraz 18 miesiącach leczenia nie dało jednolitych wyników. Różnice częściowo wynikają z tego, że w pierwszej próbie dostępne są wyniki tylko do 2. rzutu choroby, w drugiej do 18 mies., zaś w trzeciej do 24 mies. terapii. Trzy produkty IFN beta w zbliżonym stopniu oraz skuteczniej niż placebo ograniczyły liczbę nowych T2-zależnych uszkodzeń mózgu (1,0 vs 2,0; 2,1 vs 5,0; 2,0 vs 3,0) (tabela 2). Podczas gdy dane o zmniejszającej się objętości T2-zależnych uszkodzeń po Betaferonie® nie są jeszcze dostępne, objętość ta była istotnie mniejsza po Avonexie® (+28 vs +313 mm<sup>3</sup>) i Rebifem® (-487 vs -299 mm<sup>3</sup>)<sup>(5,11)</sup>. Średnia lub mediana wzmacniających się po kontraście ognisk w mózgu również była mniejsza w wyniku leczenia IFN beta w badaniach BENEFIT (0 vs 2,0) i CHAMPS (0,4 vs 1,4), lecz nie wskutek leczenia IFN beta-1a s.c. w badaniu ETOMS (0,5 vs 0); ta ostatnia różnica nie była istotna statystycznie (tabela 2)<sup>(5,11,16)</sup>.

### BADANIA CHAMPS I ETOMS POWYŻEJ 2 LAT

Leczenie 3 produktami IFN beta zapobiegło u 72%, 79% i 66% chorych z KIZ przekształceniu się tych zespołów w KP SR w ciągu 2 lat. Ponadto w tym lub krótszym

czasie liczba T2-zależnych ognisk została zredukowana przez IFN beta-1b o 50%, przez IFN beta-1a i.m. o 58% i przez IFN beta-1a s.c. o 34%<sup>(5,11,15)</sup>. Próby wczesnego stosowania IFN beta tylko częściowo rozwiązały problem zapobiegania KP SR. Znaczne frakcje chorych (28%, 21%, 34%) miały po 2 latach 2. rzut choroby. Wyniki dalszego leczenia IFN beta-1b 95% chorych nie są jeszcze znane. Natomiast rozszerzone badania CHAMPS oraz ETOMS są dostępne analizie. W badaniach uszczuplonych kohort stwierdzono, że po 34 mies. mniejsza proporcja leczonych Avonexem® wykazała KP SR (35%) niż kontrolnych (50%); p=0,002<sup>(5)</sup>. W porównaniu z tym w ciągu 36-48 mies. 43% leczonych Rebifem® i 51% przyjmujących placebo ujawniło objawy KP SR (różnica nieistotna; p=0,115)<sup>(17)</sup>. Porównanie wyników dwu ostatnich prób wskazuje na to, że Avonex® dłużej był skuteczny w zapobieganiu KP SR aniżeli Rebifem®. Wniosek ten nie jest jednak pewny, ponieważ grupy chorych różniły się przed leczeniem, mniejsza liczba chorych z CHAMPS została poddana analizie po 3 latach niż z ETOMS (68% vs. 85%), a pacjenci z CHAMPS otrzymywali wyższą dawkę tygodniową leku (30 µg vs 22 µg)<sup>(5,11,17)</sup>.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że dwuletnie wyniki dotyczące zapobiegania KP SR przez 3 produkty IFN beta są zbliżone. Analiza wyników co najmniej 2-letniego leczenia Betaferonem®, Avonexem® i Rebifem® chorych na NZ SR nie wykazała istotnych różnic<sup>(18)</sup>. Dalsze różnice mogą ujawnić się przy analizie oddalonych rezultatów leczenia chorych z KIZ. Ażeby potwierdzić lub odrzucić tę hipotezę, należy poczekać do zakończenia 2. etapu badania BENEFIT.

	BENEFIT <sup>(14,15,16)</sup>		CHAMPS <sup>(5)</sup>		ETOMS <sup>(11)</sup>	
	IFN beta-1b s.c.	placebo	IFN beta-1a i.m.	placebo	IFN beta-1a s.c.	placebo
Odsetek chorych z konwersją w KP SR po 2 latach	28*	45	21**	35	34***	45
Zbiorcze prawdopodobieństwo wystąpienia KP SR	0,54 <sup>†</sup> (2 lata)		0,56** (3 lata)		0,65** (2 lata)	
Średnia liczba dni do wystąpienia KP SR	363*	255	371***	309	569**	252
Odsetek chorych, którzy nie ukończyli leczenia	7		15		3	
Średnia lub mediana liczby nowych, T2-zależnych uszkodzeń po 18-24 mies. lub do zakończenia podwójnie ślepej próby	1,0 <sup>†</sup>	2,0	2,1 <sup>†</sup>	5,0	2,0 <sup>†</sup>	3,0
Mediana zmiany objętości T2-zależnych ognisk w mm <sup>3</sup> (okres badań jak wyżej)			+28 <sup>†</sup>	+313	-487**	-299
Średnia lub mediana wzmacniających się po kontraście uszkodzeń mózgu (okres badań jak wyżej)	0 <sup>†</sup>	2,0	0,4 <sup>†</sup>	1,4	0,5 <sup>††</sup>	0

\* p=0,000075      † p<0,0001      ^ p<0,001  
 \*\* p=0,002      †† p=0,023      ^^ p=0,809  
 \*\*\* p=0,047      ††† p<0,05

Tabela 2. Kliniczne i rezonansowe wyniki leczenia trzema produktami IFN beta chorych z klinicznie izolowanymi zespołami

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

1. Matthews B.: Symptoms and signs of multiple sclerosis. W: Compston A., Ebers G., Lassmann H. (red.) *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London 1998; 145-190.
2. Cendrowski W.: Obraz kliniczny. W: Cendrowski W. *Stwardnienie rozsiane*. PZWL, Warszawa 1993; 118-151.
3. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
4. PRISMS Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a in RRMS: clinical results. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
5. Jacobs L., Beck R., Simon J. i wsp.: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 898-904.
6. Kappos L., Clanet M.: Sustained efficacy of interferon beta-1a in RRMS: 4-year results from the European Dose-Comparison Study. 54<sup>th</sup> Ann. Meeting of the AAN. Denver (Colorado) 2002; poster P06.085.
7. Rovaris M., Agosta F., Pia Sormani M.: Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126: 2323-2332.
8. Morrissey S., Miller D., Kendall B. i wsp.: The significance of brain MRI abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 135-146.
9. Söderström M., Ya-Ping J., Link H.: Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology* 1998; 59: 708-714.
10. Polman C., Freedman M., Hartung H.: Interferon beta-1b (Betaferon®/Betaseron®) in early treatment of multiple sclerosis: the BENEFIT study. *Multiple Sclerosis* 2003; 9 (supl. 1): S93.
11. Comi G., Filippi M., Barkhof F. i wsp.: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
12. Poser C., Paty D., Scheinberg L. i wsp.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 227-231.
13. McDonald W., Compston A., Ebers G. i wsp.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127.
14. Kappos L., Polman C., Freedman G. i wsp.: Betaferon® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT): clinical results. *Multiple Sclerosis* 2005; 1 (supl. 1): S10.
15. Polman C.: BENEFIT: The results. Schering Satellite Symposium. The 21<sup>st</sup>ECTRIMS Congress, Thessaloniki 2005.
16. Barkhof F., Polman C., Radü E. i wsp.: Betaferon® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT): magnetic resonance imaging outcomes. *Multiple Sclerosis* 2005; 11 (supl. 1): S153.
17. Comi G., Filippi M., Barkhof E. i wsp.: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: the ETOMS study – 4-year results. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: (supl. 1): 58.
18. Cendrowski W.: Trzy produkty interferonu beta są podobnie skuteczne w leczeniu nawracająco-ustępującego stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurol.* 2003; 3: 317-322.

## Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.