

Sławomir Wawrzyniak, Zdzisław Maciejek

Received: 12.08.2010

Accepted: 31.08.2010

Published: 30.09.2010

Analiza przebiegu choroby oraz zmian w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia szyjnego u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych interferonem beta, octanem glatirameru

Analysis of disease course and of change in MRI scans of the brain and of the cervical spinal cord treated with beta interferons, glatiramer acetate

Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ

Adres do korespondencji: Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak, Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz, tel.: 52 378 61 46, e-mail: swawrzyniak@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to przewlekła choroba ośrodkowego układu nerwowego, stanowi też główną przyczyną niepełnosprawności (nieurazowej) w populacji młodych dorosłych. Lekami, które zgodnie z wynikami badań klinicznych mają wpływ na przebieg choroby, są: interferony beta (IFN- β -1a i IFN- β -1b) oraz octan glatirameru (GA). Celem pracy była analiza przebiegu choroby oraz zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) mózgu i rdzenia szyjnego u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) u chorych w przebiegu 2-letniej terapii lekami immunomodulującymi (DMD): IFN- β -1b (250 μ g), IFN- β -1a (44 μ g), IFN- β -1a (30 μ g) oraz GA (20 mg). Badanie trwało 24 miesiące. Materiał kliniczny stanowiło 118 chorych z RRSM. Grupa chorych, u których włączono leczenie, to: 20 osób leczonych IFN- β -1a (30 μ g), 40 – IFN- β -1b (250 μ g), 33 – IFN- β -1a (44 μ g) i 25 – GA (20 mg). W badanej grupie przeważały kobiety – 66,1%. Średni wiek chorych wynosił 29,0 \pm 8,6 (18-50) roku; wartość EDSS w chwili rozpoczęcia leczenia – 2,3 \pm 0,9 pkt; roczny wskaźnik rzutów (ARR) – 0,82. W badaniu stwierdzono podobny wpływ poszczególnych leków na oceniane parametry. Po dwóch latach leczenia wartość EDSS wyniosła 2,6 \pm 1,3 pkt (wzrost o 0,3 pkt). Zaobserwowano zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) do 0,55 (redukcja o 32,9%). Stwierdzono wyraźną różnicę progresji choroby w ocenie RM – po pierwszym roku progresję stwierdzono u 87,0% chorych, po drugim roku leczenia – u 42,9%. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że badane leki działają podobnie na postęp choroby, leczenie DMD wpływa stabilizująco na narastanie niesprawności tylko u części chorych, korzystny wpływ leczenia immunomodulującego obserwowano szczególnie w drugim roku leczenia, a obecność nowych rzutów choroby w trakcie kuracji jest najważniejszym klinicznym wykładnikiem braku odpowiedzi na leczenie.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie, interferon β -1a, interferon β -1b, octan glatirameru

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system, it is the main cause of “non-injury” disability in the young adults’ population. As shown in clinical studies, the disease course may be changed by so-called disease modifying drugs (DMD): beta-interferons (IFN- β -1a and IFN- β -1b) as well as glatiramer acetate (GA). The purpose of this work was to analyse the course of the disease and changes in magnetic resonance imaging (MRI) scans of the brain and of the cervical spinal cord in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) during a 2-year DMD

therapy. The following therapies were evaluated: IFN- β -1b (250 μ g), IFN- β -1a (44 mg), IFN- β -1a (30 μ g) and GA (20 mg). The study duration was 24 months. The study was performed in 118 patients with RRMS. Mean patient age was 29.0 ± 8.6 (18-50) years with disease duration of 3.4 ± 1.6 years. The patients were treated as follows: 20 patients received IFN- β -1a (30 μ g), 40 – IFN- β -1b (250 μ g), 33 – IFN- β -1a (44 μ g) and 25 – GA (20 mg). The female patients predominated in the study group – 66.1%. EDSS score before treatment was 2.3 ± 0.9 . The annualised relapse rate (ARR) for the entire study group was 0.82. The study showed similar effects of particular drugs on the evaluated parameters. After 2-year treatment the EDSS value was 2.6 ± 1.3 points (an increase by 0.3 points). The value of the ARR decreased to 0.55 (a reduction by 32.9%). A significant difference in disease progression was found in MRI scans: at 1 year in 87.0% patients without progression and 42.9% patients in 2 year. The results of this study showed the following: similar effects of particular drugs, treatment with disease modifying drugs has a stabilising effect on disability progression only in some patients, a favourable effect of DMD on slow-down of the disease duration was observed during the second year of treatment and the relapses are the most important clinical indicator of disease unresponsiveness.

Key words: multiple sclerosis, treatment, interferon β -1a, interferon β -1b, glatiramer acetate

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nie do końca poznanej patogenezie. Jednakże, jak wynika z większości badań, za przyczynę choroby uważa się nieprawidłową odpowiedź układu immunologicznego w stosunku do komórek OUN (głównie komórek T), uszkodzenie bariery krew-mózg oraz nieprawidłową migrację aktywowanych limfocytów. W czasie aktywności choroby dochodzi do ciągłego uszkodzania komórek nerwowych (mieliny), prowadzącego do narastania niewydolności klinicznej chorego⁽¹⁻⁴⁾.

Przełom w diagnostyce stwardnienia rozsianego nastąpił pod koniec lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia. W 1981 roku po raz pierwszy wykorzystano obrazowanie rezonansem magnetycznym (RM) w ocenie zmian mózgowia u chorych na SM. RM, niezależnie od rozwoju nowych technik diagnostycznych, pozostaje ciągle jedyną techniką obrazowania, która jest szeroko dostępna i umożliwia przyżyciowe uwidocznienie zmian charakterystycznych dla stwardnienia rozsianego. O roli RM w diagnostyce SM świadczy niewątpliwie jego rola w rozpoznaniu choroby – badanie RM jest jednym z najważniejszych badań potwierdzających rozpoznanie stwardnienia rozsianego, a najnowsze kryteria diagnostyczne stawiają na równi ognisko chorobowe uwidocznione w obrazach RM z klinicznym rzutem choroby. Badanie RM służy również do monitorowania efektów leczenia, jak również przyczyniło się do pogłębienia wiedzy na temat naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego⁽⁵⁻⁸⁾.

Niezależnie od postępu w diagnostyce SM nieustannie trwały badania dotyczące immunologicznego aspektu rozwoju tej choroby, które miały doprowadzić do opracowania skutecznego leku. Badania te doprowadziły w roku 1993 do wprowadzenia interferonu beta-1b (IFN- β -1b) do leczenia chorych na SM. Był to pierwszy lek zmniejszający częstość zaostrzeń choroby w postaci zrzutami i remisjami⁽⁹⁾. Zaowocowało to zarejestrowaniem kolejnych leków immunomodulujących, wpływających na naturalny przebieg choroby (*disease modifying drugs*, DMDs), takich jak octan glatirameru (GA), czy kolejnych preparatów interferonu beta-1a (IFN- β -1a)⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Wprowadzenie nowych leków stanowiło przełom w leczeniu tej choroby, niemniej skuteczność i ograniczenia w stosowaniu leków DMD nadal zmuszają badaczy do poszukiwań skuteczniejszych leków. U progu XXI wieku stwardnienie rozsiane stało się więc najintensywniej badaną chorobą neurologiczną. Przy niejasnej etiologii choroby i różnych metodach leczenia bardzo ważna jest obiektywność oceny stanu neurologicznego chorych. Dzięki temu można nie tylko śledzić rozwój choroby, ale również weryfikować skuteczność podejmowanych metod leczenia. W tym celu przy ocenie stanu neurologicznego chorych na stwardnienie rozsiane opieramy się w głównej mierze na dwóch elementach: ocenie stanu klinicznego i funkcjonalnego chorego oraz ocenie stopnia uszkodzenia OUN za pomocą obrazowania rezonansem magnetycznym.

Mówiąc o obrazowaniu zmian demielinizacyjnych w mózgowiu, należy pamiętać, że u 70% chorych na SM są one obecne również w rdzeniu. Najczęściej są zlokalizowane w odcinku szyjnym, na wysokości C1, C2 i C3, rzadziej w odcinku piersiowym, na wysokości Th8, Th9 i Th10⁽⁹⁾.

Mimo wielu niedoskonałości RM od początku podkreślano jego niekwestionowane znaczenie w diagnostyce chorych ze stwardnieniem rozsianym. Dlatego też od początku kryteria RM są obecne w kryteriach diagnostycznych SM⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

W chwili obecnej mamy do dyspozycji kilka leków o udowodnionej skuteczności klinicznej, ale preparaty IFN- β i octan glatirameru są znane od 17 lat, a tym samym są lekami najlepiej poznanymi. Mimo pojawiających się głosów krytyki co do ich skuteczności zastosowanie IFN- β stało się jednym z największych postępów w leczeniu stwardnienia rozsianego^(9-12,15).

W praktyce klinicznej do leczenia chorych na stwardnienie rozsiane są dostępne dwie formy interferonów beta – IFN- β -1a i IFN- β -1b – w trzech różnych postaciach:

- podawany podskórnie IFN- β -1b, stosowany w dawkach 250 i 275 μ g w iniekcjach podskórnych co drugi dzień;
- IFN- β -1a dostępny w dwóch dawkach (22 i 44 μ g) i stosowany w iniekcjach podskórnych trzy razy w tygodniu;
- podawany domięśniowo w dawce 30 μ g jeden raz w tygodniu IFN- β -1a.

GA jest dostępny w dawce 20 mg i podawany codziennie w iniekcjach podskórnych.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza przebiegu choroby oraz zmian w obrazie RM mózgu i rdzenia szyjnego u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego (RRSM) w przebiegu 2-letniej terapii lekami immunomodulującymi (DMD).

Przeprowadzone badanie ma na celu przedstawić wpływ poszczególnych leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozlanego na postęp choroby (EDSS) oraz dynamiki zmian w obrazie RM mózgu i rdzenia szyjnego.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 118 chorych. Pacjentów podzielono na cztery grupy, kryterium podziału to stosowany lek immunomodulujący (DMD). Lek włączano losowo, z wyjątkiem GA, który podawano osobom z przeciwwskazaniami do interferonów. Jako podstawę kwalifikacji chorych do leczenia przyjęto punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozlanego zaakceptowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (min. 21 pkt).

Podstawowe dane demograficzne i charakterystykę kliniczną grupy objętej badaniem przedstawiono w tabeli 1.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, numer RNN/108/07/KB z dnia 20.02.2007 roku.

W pracy dokonano oceny narastania niewydolności ruchowej w połączeniu ze zmianami w obrazie RM mózgu i rdzenia szyjnego w przypadku stosowania różnych preparatów w czasie 2-letniej kuracji, w tym 1- i 2-letniej oceny prospektywnej.

Badanie zostało zaplanowane na okres 24 miesiące. Badanie lekarskie oceniające ogólny stan chorego oraz stan neurologiczny z oceną stopnia EDSS było przeprowadzane u chorego w chwili włączania do badania, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia badania. Rzut choroby zdefiniowano jako potwierdzone badaniem neurologicznym pojawienie się nowych lub nasilenie się już istniejących zaburzeń czynności układu nerwowego trwające powyżej 24 godzin (najczęściej jest to nasilenie niesprawność w skali EDSS ≥ 1 pkt lub np. pozagalkowe zapalenie nerwu wzrokowego). W chwili potwierdzenia rzutu

u chorego stosowano metyloprednizolon (Solu-Medrol) we wlewie dożylnym, 1,0 g dziennie przez kolejne 5 dni.

Postęp choroby w badaniu neurologicznym określano jako utrzymujące się powyżej 6 miesięcy pogorszenie niesprawności w skali EDSS o $\geq 0,5$ pkt.

Badania RM mózgu i rdzenia szyjnego były wykonywane tym samym aparatem u wszystkich chorych i oceniane przez tego samego lekarza radiologa. Do badań używano aparatu Philips Achieva 1.5T. U każdego chorego wykonano minimum trzykrotne badania RM – przed rozpoczęciem leczenia, po roku i po zakończeniu leczenia.

W czasie oceny wyników badania RM szczególnej analizie podlegały:

- 1) postęp choroby – progresja [zanik ciała modzelowatego, zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego (T1) i nowe zmiany (T2)];
- 2) zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego (T1);
- 3) nowe zmiany demielinizacyjne pojawiające się w czasie kuracji (T2);
- 4) zanik ciała modzelowatego (dokonywano pomiaru grubości ciała modzelowatego na wysokości płata, pnia, kolana).

Postęp choroby oceniany przy użyciu rezonansu magnetycznego zdefiniowano jako pojawienie się nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych i/lub zmian wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego widocznych w obrazach T1-zależnych oraz zanik ciała modzelowatego.

Grupę chorych, u których włączono leczenie immunomodulujące (DMD), stanowiło: 20 osób otrzymujących IFN- β -1a w dawce 30 μ g, podawany raz w tygodniu domięśniowo; 40 chorych otrzymujących IFN- β -1b w dawce 250 μ g, podawany podskórnie co drugi dzień; 33 chorych otrzymujących IFN- β -1a w dawce 44 μ g, podawany podskórnie trzy razy w tygodniu i 25 chorych otrzymujących GA w dawce 20 mg, podawany podskórnie codziennie.

Wyniki oceniano dla całej badanej grupy oraz z podziałem na poszczególne preparaty. Dokonano korelacji pomiędzy postępem choroby ocenianym przy użyciu skali EDSS a obrazami RM.

Wyniki badania poddano opracowaniu statystycznemu. W analizie statystycznej użyto testu χ^2 , testu Shapiro-Wilka, testu

Badana grupa	Wiek $\bar{x} \pm SD$	Płeć (K/M)	Czas trwania choroby $\bar{x} \pm SD$	EDSS				ARR
				$\bar{x} \pm SD$	1,0-1,5	2,0-3,0	3,5-4,5	
n=118	29,0 \pm 8,6	78/40	3,4 \pm 1,6	2,3 \pm 0,9	38	60	20	0,82
IFN- β -1a (30 μ g) n=20	25,1 \pm 6,9	15/5	2,3 \pm 1,7	2,2 \pm 0,7	6	11	3	0,72
IFN- β -1b (250 μ g) n=40	30,3 \pm 8,6	28/12	2,3 \pm 1,1	2,2 \pm 0,9	15	19	6	0,98
GA (20 mg) n=25	36,6 \pm 6,7	16/9	4,1 \pm 1,5	2,5 \pm 1,2	7	10	8	0,77
IFN- β -1a (44 μ g) n=33	28,0 \pm 1,0	19/14	4,5 \pm 2,1	2,2 \pm 0,8	10	20	3	0,82

136 Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Badana grupa n=118		Lek immunomodulujący				p
		IFN-β-1a (30 μg) n=20	IFN-β-1b (250 μg) n=40	GA (20 mg) n=25	IFN-β-1a (44 μg) n=33	
EDSS $\bar{x} \pm SD$	Przed leczeniem	2,2±0,7	2,2±0,9	2,5±1,2	2,2±0,8	0,781
	0-12 miesiące	2,3±0,7	2,3±2,2	2,6±1,2	2,3±0,9	0,775
	0-24 miesiące	2,6±0,8	2,5±2,1	2,8±1,3	2,4±0,9	0,474

Tabela 2. Ocena niewydolności ruchowej w skali EDSS w trakcie 2-letniej kuracji DMD

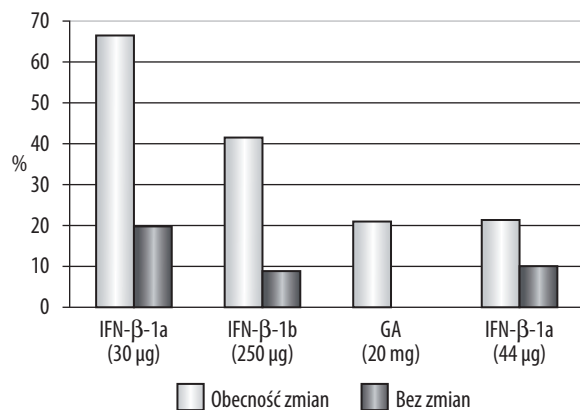
Kruskala-Wallisa (χ^2_{KW}), testu Fishera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p \leq 0,05$. Obliczenia zostały wykonane za pomocą formuł i funkcji arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2003⁽¹⁶⁾.

WYNIKI

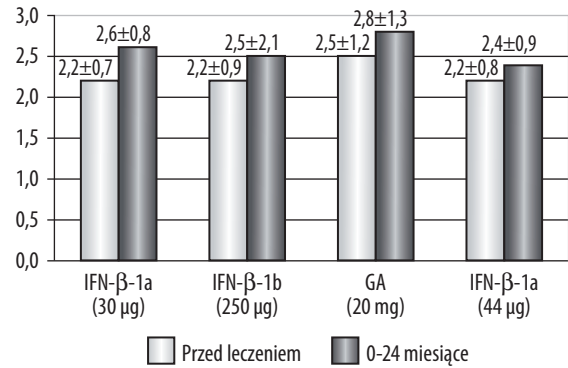
Tabela 2 i rys. 1. przedstawiają stopniowe narastanie niesprawności ruchowej we wszystkich badanych grupach. Średni wzrost stopnia niesprawności w badanych grupach po 2 latach leczenia wynosił 0,3 pkt.

Z tabeli 2 wynika, że w badanej grupie przeważali chorzy ze zmianami demielinizacyjnymi w rdzeniu szyjnym (86 vs 32). Wzrost EDSS stwierdzono u 29 z 86 chorych ze zmianami w rdzeniu szyjnym w stosunku do 3 z 32 chorych bez zmian w rdzeniu szyjnym. Wyniki badania wskazują na wyraźny związek zmian demielinizacyjnych w rdzeniu szyjnym ze wzrostem stopnia niesprawności. Powyższe dane obrazuje rys. 2.

W tabeli 4 ukazano postęp procesu chorobowego stwierdzonego we wszystkich badanych grupach chorych. Po pierwszym roku leczenia progresję w obrazowaniu RM stwierdzono odpowiednio: w grupie chorych otrzymujących IFN-β-1a (30 μg) – u 80,0% osób, otrzymujących IFN-β-1b (250 μg) – u 90,0%, otrzymujących GA (20 mg) – u 84,0% i najwięcej, bo u 93,9% chorych, w grupie otrzymujących IFN-β-1a (44 μg). Wyraźne



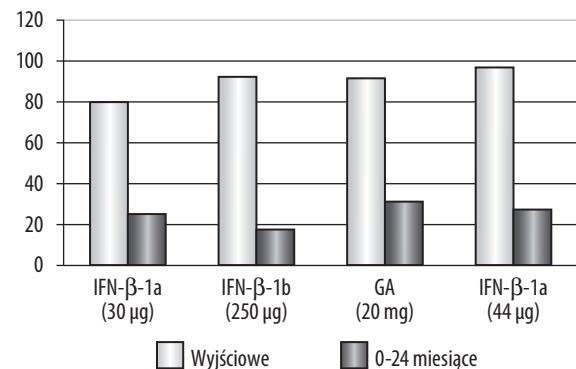
Rys. 2. Współzależność między zmianami demielinizacyjnymi w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego a EDSS



Rys. 1. Zmiana EDSS w czasie leczenia DMD

wyhamowanie procesu chorobowego zaobserwowano w drugim roku leczenia. Progresję procesu chorobowego w obrazowaniu RM stwierdzono odpowiednio: w grupie chorych otrzymujących IFN-β-1a (30 μg) – u 45,0% osób; otrzymujących IFN-β-1b (250 μg) – u 35,0%, otrzymujących GA (20 mg) – u 52,0% i w grupie otrzymujących IFN-β-1a (44 μg) – u 39,4%.

Istotnym elementem oceny poszczególnych składowych badania RM jest ocena aktywności procesu chorobowego po podaniu środka kontrastowego. Z tabeli 5 i rys. 3 wynika, że aktywne zmiany demielinizacyjne w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastowego w badaniu RM są obecne po roku leczenia u przeważającej części chorych. W grupie chorych otrzymujących IFN-β-1a (30 μg) dotyczyło to 80,0% osób, w grupie otrzymującej IFN-β-1b (250 μg) – 92,5%, w grupie otrzymującej GA (20 mg) – 92,0% i w grupie otrzymującej IFN-β-1a (44 μg) – 96,9%. Wyraźne zmniejszenie grupy chorych, u których obserwowano wzmocnienie zmian demielinizacyjnych po podaniu środka kontrastowego, następowało w drugim roku leczenia. W grupie chorych leczonych IFN-β-1a (30 μg) stwierdzono wzmocnienie tylko u 25,0% chorych, w grupie otrzymujących IFN-β-1b (250 μg) – u 17,5%, w grupie otrzymujących GA (20 mg) – u 32,0% i grupie otrzymujących IFN-β-1a (44 μg) – u 27,3%. Wyniki badań własnych wskazują na korzystny wpływ stosowanych leków na obraz RM



Rys. 3. Aktywność zmian demielinizacyjnych w badaniu RM w czasie T1-zależnym po podaniu gadolinium (Gd)

Badana grupa n=118	Lek immunomodulujący								p
	IFN-β-1a (30 μg) n=20		IFN-β-1b (250 μg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 μg) n=33		
Zmiany demielinizacyjne w rdzeniu szarym	EDSS		EDSS		EDSS		EDSS		
	Wzrost	Bez zmian	Wzrost	Bez zmian	Wzrost	Bez zmian	Wzrost	Bez zmian	
Obecne zmiany demielinizacyjne	10	5	12	17	4	15	5	18	0,018
Bez zmian demielinizacyjnych	1	4	1	10	0	6	1	9	

Tabela 3. Współzależność między zmianami demielinizacyjnymi w odcinku szarym rdzenia kręgowego a EDSS

(zmiany w obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastowego), szczególnie po drugim roku leczenia.

Z tabeli 6 wynika, że nowe zmiany demielinizacyjne T2-zależne w obrazach RM pojawiły się u chorych we wszystkich badanych grupach. W pierwszym roku leczenia największa liczba nowych zmian T2-zależnych była obserwowana w grupie chorych przyjmujących IFN-β-1a (44 μg), a w pozostałych badanych grupach stwierdzono mniejsze narastanie nowych zmian demielinizacyjnych T2-zależnych, średnio u 20-25% badanych chorych z poszczególnych grup. Wyraźne zmniejszenie nowych zmian demielinizacyjnych zaobserwowano w drugim roku leczenia, co obrazuje rys. 4.

Kolejnym wykładnikiem aktywności choroby była ocena ciała modelowego. Z tabel 7 i 8 wynika, że w czasie leczenia obserwowano stopniowy zanik ciała modelowego, którego w związku z brakiem możliwości nie potwierdzono przy użyciu nowszych technik pomiarowych. Zanik dotyczył każdego badanego elementu CM. Zanikanie ciała modelowego obserwowano zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku leczenia. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic między pierwszym a drugim rokiem leczenia.

Tabela 9 przedstawia wzrost niesprawności ruchowej w skali EDSS, który jest wprost proporcjonalny do zaawansowania procesu chorobowego. Nie zaobserwowano różnicy między poszczególnymi badanymi grupami chorych. W całej badanej grupie tylko u jednego chorego przyjmującego GA (20 mg) stwierdzono wzrost wartości EDSS przy niezmiennym obrazie RM, nie można jednak takiej progresji wykluczyć. Wykazano również, że progresja w obrazie RM nie oznacza wzrostu EDSS. W całej badanej grupie stabilizację stopnia niesprawności po 2-letnim leczeniu stwierdzono u 75 chorych, z czego aż u 67 chorych progresję w obrazie RM. Nie stwierdzono istotnej

statystycznie różnicy wpływu wybranego leku na postęp stopnia niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS.

Jak wykazuje tabela, 10, w trakcie leczenia obserwowano występowanie nowych rzutów choroby, szczególnie w pierwszym roku leczenia. Dotyczyło to 20,0% chorych otrzymujących IFN-β-1a (30 μg) w pierwszym roku i 20,0% w drugim roku leczenia; u chorych otrzymujących IFN-β-1b (250 μg) rzuty choroby występowały odpowiednio u 32,5% i 30,0% chorych. W grupie chorych otrzymujących GA (20 mg) rzuty choroby występowały u 28,0 i 24,0% pacjentów w drugim roku leczenia. W grupie chorych otrzymujących IFN-β-1a (44 μg) rzuty występowały u 33,3 i 24,2% chorych w drugim roku leczenia. Powyższe wyniki obrazuje rys. 5.

Obserwując zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów we wszystkich badanych grupach chorych, nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi wpływu wybranego leku na liczbę rzutów choroby w czasie leczenia.

OMÓWIENIE

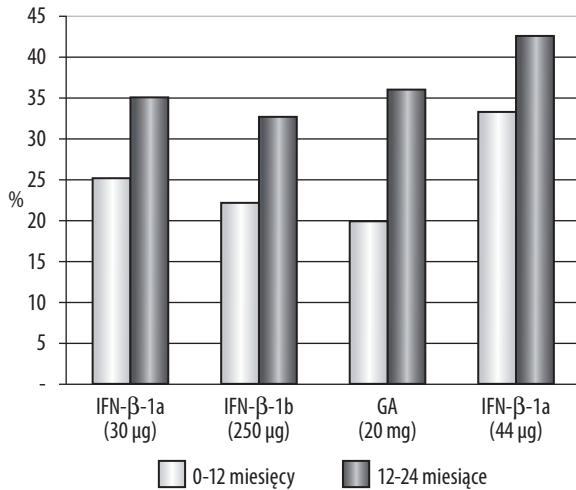
OCENA KLINICZNA

Wprowadzenie do leczenia stwardnienia rozsianego, szczególnie postaci rzutowo-remisyjnej (RRSM), leków immunomodulujących (DMD) miało na celu zmniejszenie częstości rzutów, spowolnienie postępu choroby, a tym samym spowolnienie pojawiania się nowych zmian demielinizacyjnych w OUN. IFN-β-1b (250 μg) został wprowadzony do leczenia na podstawie wyników wieloośrodkowego badania opublikowanych w 1993 roku⁽⁹⁾. Wykazano, że lek ten zmniejszył częstość rzutów u chorych z RRSM o 32,5%. W 1995 roku opublikowano wyniki badania oceniającego skuteczność octanu glatirameru

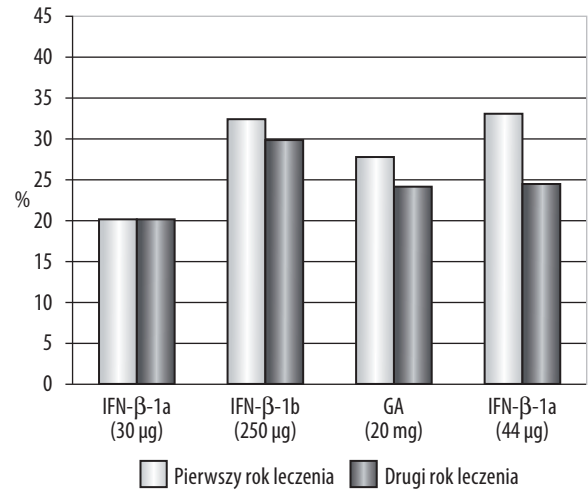
Ocena zmian w obrazach rezonansu magnetycznego – progresja choroby										
Badana grupa n=118		Lek immunomodulujący								p
		IFN-β-1a (30 μg) n=20		IFN-β-1b (250 μg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 μg) n=33		
		EDSS		EDSS		EDSS		EDSS		
		Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	
RM	0-12 miesięcy	16	4	36	4	21	4	31	2	0,666
	12-24 miesiące	9	11	14	26	13	12	13	20	0,588
	0-24 miesiące	17	3	36	4	23	2	32	1	0,705

Oznaczenia: tak – postęp choroby; nie – stabilizacja

138 Tabela 4. Ocena przebiegu choroby przy użyciu obrazowania rezonansem magnetycznym w przebiegu 2-letniej kuracji DMD



Rys. 4. Zmiany w obrazach T2-zależnych w obrazowaniu RM podczas 24-miesięcznej kuracji DMD



Rys. 5. Wystąpienie rzutu choroby w trakcie leczenia

w leczeniu chorych z RRSM, wykazując zmniejszenie częstości rzutów o 29,0%, a ARR w grupie otrzymujących lek obniżył się do 0,59 vs 0,84 w grupie otrzymującej placebo⁽⁶⁾. W badaniu potwierdzono również mniejsze narastanie stopnia niesprawności ruchowej. IFN-β-1a (30 μg) został wprowadzony do leczenia na podstawie wyników wielośrodowego badania opublikowanych w 1996 roku. Wykazano, że lek ten zmniejsza częstość rzutów u 24,0% chorych z RRSM, w efekcie został wprowadzony do leczenia w 1998 roku^(11,12). Wykazano, że zmniejszył częstość rzutów u chorych z RRSM od 29,0 do 32,0%, zależnie od dawki (22 i 44 μg)⁽¹⁵⁾.

Nierozzerwalnym elementem leczenia chorych na SM jest ocena skuteczności tego leczenia. O'Riordan i wsp. w 1998 roku wykazali współzależność między objętością zmian hiperintensywnych a stopniem niesprawności ruchowej ocenianym w skali EDSS, szczególnie w obrazach T1-zależnych⁽¹⁷⁾. Do podobnych wniosków doszli Nijeholt i wsp., wykazując w swojej pracy związek między stopniem niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS a objętością wszystkich ognisk hiperintensywnych. Zwrócili również uwagę na wyraźny związek ze zmianami demielinizacyjnymi w rdzeniu kręgowym^(18,19). W innej pracy Giugni i wsp. zauważyli, że zarówno ilość zmian hiperintensywnych w czasie T1-zależnym, jak i zmiany stwierdzane w czasie T2-zależnym są czułymi wskaźnikami zaawansowania procesu chorobowego⁽²⁰⁾. Związek wzrostu niesprawności ruchowej z ilością zmian demielinizacyjnych w mózgowiu potwierdzili

również Brex i wsp. w 2002 roku⁽²¹⁾. Narastanie niesprawności ruchowej jest więc ściśle powiązane z naturalnym przebiegiem choroby, a dokładniej z dynamiką, charakterem oraz lokalizacją zmian demielinizacyjnych w OUN. Zasadniczym celem wszystkich stosowanych leków jest próba wpływu na przebieg choroby (zwolnienie, wyhamowanie). Wiąże się to z odpowiedzią chorego na zastosowanie wybranej metody leczenia.

Z badań własnych wynika, że proces chorobowy (progresja) oceniany w powtarzanych badaniach RM postępuje u części chorych we wszystkich badanych grupach. Według tych kryteriów w badaniach własnych po pierwszym roku leczenia progresję procesu chorobowego stwierdzono u 88,1% chorych (od 80,0 do 93,9%, zależnie od stosowanego leku). **Natomiast wyraźne zwolnienie procesu chorobowego stwierdzono w drugim roku leczenia.** W całej badanej grupie progresję procesu chorobowego odnotowano u 41,5% chorych. Wyniki badań własnych potwierdzają zasadność i skuteczność stosowanego leczenia przez dłuższy czas. Jednocześnie zwraca uwagę fakt, że u 41,5% leczonych nie udało się zahamować toczącego się procesu chorobowego. Kwalifikuje to tych chorych do grupy pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie immunomodulujące (tzw. *non-responders*)⁽²²⁾. Mimo stosowanego leczenia u tych chorych, u których obserwujemy słabą odpowiedź na leczenie lub brak odpowiedzi, występują kolejne rzuty choroby z jednoczesnym wzrostem stopnia niesprawności, najczęściej ruchowej.

Badana grupa n=118	Lek immunomodulujący								p		
	IFN-β-1a (30 μg) n=20		IFN-β-1b (250 μg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 μg) n=33				
Aktywność zmian demielinizacyjnych	Gd+	Gd-	Gd+	Gd-	Gd+	Gd-	Gd+	Gd-			
RM	Wyjściowe		19	1	37	3	23	2	32	1	0,854
	0-12 miesięcy		16	4	34	6	21	4	30	3	
	0-24 miesiące		5	15	7	33	8	17	9	24	

Tabela 5. Aktywność zmian demielinizacyjnych w badaniu RM w czasie T1-zależnym po podaniu gadolinium (Gd)

Badana grupa n=118	Lek immunomodulujący								p
	IFN-β-1a (30 µg) n=20		IFN-β-1b (250 µg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 µg) n=33		
Obecność nowych zmian T2 w RM	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	
0-12 miesięcy	5	15	9	31	5	20	11	22	0,467
12-24 miesiące	2	18	4	36	4	21	3	30	0,346
0-24 miesiące	7	13	13	27	9	16	14	19	0,979

Tabela 6. Obecność nowych ognisk T2-zależnych stwierdzanych w obrazowaniu RM podczas 24-miesięcznej kuracji DMD

Jak wynika z prowadzonych dotychczas badań, jednym z istotnych wykładników skuteczności danego leku, ocenianych w przypadku leków immunomodulujących stosowanych u chorych na SM, jest tzw. ARR (*annual relapse rate*, roczny wskaźnik rzutów). W badaniach własnych potwierdzono wcześniejsze obserwacje dotyczące redukcji ilości rzutów w badanej grupie. W całej badanej grupie wartość ARR po 2 latach leczenia wyniosła 0,55 (wartość wyjściowa – ARR=0,82), redukcja o 32,9%, bez wyraźnej różnicy, w stosunku do wybranego leku.

W badaniach będących podstawą rejestracji omawianych leków do leczenia chorych z RRSM wskaźnik ARR kształtował się różnie, zależnie od danego preparatu, niemniej jego redukcja wynosiła około 30% w zależności od stosowanego leku^(10,12,23,24). Podobne wyniki uzyskano w innym otwartym badaniu⁽²⁵⁾.

Podobne wyniki uzyskano w opublikowanym w 2005 roku badaniu QUASIMS, w którym dokonano oceny wartości ARR po 2 latach leczenia interferonami oraz przeanalizowano zmianę stopnia niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS. W badaniach własnych analizowano również ryzyko wzrostu EDSS w grupie chorych, u których w obrazowaniu RM w chwili rozpoczęcia leczenia stwierdzono obecność zmian demielinizacyjnych w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego. Stwierdzono wyraźny związek między wzrostem stopnia niewydolności ruchowej a obecnością zmian demielinizacyjnych w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego. W całej badanej grupie u 72,9% chorych stwierdzono obecność zmian demielinizacyjnych w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego. Wzrost wartości EDSS odnotowano u 36% chorych z obecnymi zmianami w rdzeniu szyjnym, w porównaniu z 9,4% chorych bez zmian demielinizacyjnych. Powyższe wyniki potwierdzają wyraźny związek obecności zmian demielinizacyjnych z narastaniem niesprawności, obserwowany w innych badaniach⁽²⁶⁻²⁸⁾.

W opublikowanym w 2003 roku badaniu Boneschi i wsp. dokonali metaanalizy trzech podwójnie ślepych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych i przeanalizowali

różnice wpływu octanu glatirameru i wybranych leków immunomodulujących na występowanie rzutów choroby oraz niesprawność ruchową u chorych na SM. Z metaanalizy wynika, że zarówno IFN-β-1b, jak i octan glatirameru wykazują podobnie działanie na redukcję rzutów choroby oraz narastania stopnia niesprawności ruchowej⁽²³⁾. Powyższe obserwacje potwierdzono w badaniach własnych. Dodatkowo zbadano współzależność między ryzykiem wystąpienia rzutów choroby a progresją procesu chorobowego w badaniu RM. W czasie leczenia obserwowano rzuty choroby w czasie całego okresu leczenia, ale częściej występowały one w pierwszym roku. Stwierdzono wyraźny związek między wystąpieniem rzutu choroby a progresją zmian w badaniu RM.

W badaniach własnych stwierdzono stopniowe narastanie niesprawności ruchowej u części chorych w czasie całego okresu leczenia. We wszystkich badanych grupach obserwowano wzrost stopnia niesprawności ruchowej (średnio o 0,1 EDSS/rok).

OCENA RADIOLOGICZNA

Istotne zmniejszenie liczby nowych ognisk demielinizacyjnych w OUN, stwierdzanych w kolejnych, powtarzanych badaniach RM, stało się ogólnie akceptowanym wykładnikiem skuteczności działania nowych leków immunomodulujących⁽²⁹⁾. Należy podkreślić, że badanie RM jest kilkakrotnie czulsze od oceny liczby rzutów, pozwala ocenić efekt leczenia już po kilku miesiącach, podczas gdy ocena leczenia na podstawie liczby rzutów i/lub postępu niesprawności wymaga dłuższego okresu. Dlatego badanie RM jest szeroko wykorzystywane do oceny wyników leczenia. Uwzględniając wiedzę na temat korelacji zmian RM ze stanem klinicznym, zaproponowano kryteria RM oceny skuteczności terapii SM⁽³⁰⁾. Wpływ tych leków na zmniejszenie aktywności choroby, a tym samym progresji procesu chorobowego został dowiedziony w kilku wieloośrodkowych badaniach klinicznych, wykazujących redukcję zmian od 59,0 do 80,0%^(9,11,31). W przypadku octanu glatirameru redukcja zmian aktywnych po podaniu środka kontrastowego w obrazach T1-zależnych była mniejsza i wynosiła 29,0% chorych⁽³²⁾. Efekt ten jest wyraźniejszy w późniejszym okresie leczenia, a zjawisko to tłumaczy się odmiennym od interferonów mechanizmem działania octanu glatirameru⁽¹⁰⁾.

W badaniach własnych potwierdzono zmniejszenie aktywności zmian hipointensywnych po podaniu środka kontrastowego w obrazach T1-zależnych w trakcie leczenia. Zauważono wyraźną różnicę w zmianie dynamiki tego procesu między pierwszym a drugim rokiem leczenia. W chwili rozpoczęcia badania

Badana grupa n=118		Ciało modelowate (mm) $\bar{x} \pm SD$			p
Ciało modelowate	Przed leczeniem	Plat	Pień	Kolano	
			8,7±1,8	5,4±1,5	8,1±2,0
	0-12 miesięcy	8,7±1,7	5,3±1,5	8,1±2,0	0,113
	0-24 miesiące	8,6±1,8	5,3±1,5	8,0±2,0	0,080

Tabela 7. Ocena morfometryczna ciała modelowatego (plat, pień, kolano)

Badana grupa n=118	Lek immunomodulujący								p
	IFN-β-1a (30 μg) n=20		IFN-β-1b (250 μg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 μg) n=33		
Zanik ciała modzelowatego	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	
0-12 miesięcy	4	16	6	34	4	21	4	29	0,077
12-24 miesiące	5	15	4	36	4	21	3	30	0,108
0-24 miesiące	7	13	7	33	6	19	5	28	0,081

Tabela 8. Ocena morfometryczna ciała modzelowatego (CM) u chorych ze stwardnieniem rozszanym w przebiegu 24-miesięcznej kuracji DMD

u dużej grupy chorych (94,1%) stwierdzono zmiany demielinizacyjne wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego. Po pierwszym roku leczenia u chorych w badanej grupie zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego stwierdzono u 85,6%. Badania własne nie potwierdzają wyraźnego wpływu na zmniejszenie aktywności zmian demielinizacyjnych po podaniu środka kontrastowego w pierwszym roku leczenia, szczególnie dotyczy to działania interferonów beta. Wpływ ten okazał się o wiele większy po drugim roku leczenia. W badanej grupie stwierdzono obecność wzmocnienia zmian demielinizacyjnych po podaniu środka kontrastowego tylko u 24,6% chorych. Powyższe wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące korzystnego wpływu interferonów beta na aktywność zmian demielinizacyjnych ulegających wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego.

Potwierdzeniem korzystnego wpływu DMD na aktywność zmian w obrazach T1-zależnych są badania McFarlanda i Sormani, którzy stwierdzili 60% redukcję ognisk wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego w grupie chorych leczonych DMD w stosunku do grupy chorych otrzymujących placebo^(33,34).

W badaniach własnych oceniono również ryzyko pojawienia się nowych zmian hiperintensywnych w czasach T2-zależnych, świadczących o postępie procesu chorobowego. Nowe zmiany demielinizacyjne pojawiały się u chorych we wszystkich

badanych grupach. Po pierwszym roku leczenia nowe ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych stwierdzono u 25,4% chorych. Nieco inaczej wyniki kształtowały się po 2 latach leczenia. Odsetek chorych, u których obserwowano pojawienie się nowych zmian w obrazach T2-zależnych, był wyraźnie mniejszy i wynosił 11,0%. Wyniki badań własnych wskazują na korzystny wpływ poszczególnych leków immunomodulujących na proces chorobowy, wyrażający się zmniejszeniem dynamiki pojawiania się nowych zmian demielinizacyjnych, szczególnie w drugim roku leczenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wpływu na powyższe wyniki któregośkolwiek ze stosowanych leków.

W pracy Rudicka i wsp. wykazano, że u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozszanego nasilenie zmian obserwowanych w obrazach T2-zależnych koreluje ze stopniem progresji choroby ocenianym w badaniu neurologicznym⁽³⁵⁾. Konsekwencją toczącego się procesu chorobowego jest zanik struktur OUN, zarówno mózgowia, jak i rdzenia kręgowego, jest on jednocześnie ważnym elementem oceny skuteczności wybranego leku. Zanik struktur OUN jest najprawdopodobniej wynikiem ubytków aksonów i zniszczenia mieliny. Uogólniony zanik mózgu stanowi zatem istotną cechę neurozwyrodnieniowej komponenty stwardnienia rozszanego⁽³⁶⁾.

Mimo dość czytelnych wyników badań klinicznych podkreśla się, że obrazowanie RM nie powinno stanowić głównego

Badana grupa n=118	Lek immunomodulujący								Zmiana obrazu w RM	
	IFN-β-1a (30 μg) n=20		IFN-β-1b (250 μg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 μg) n=33		Progresja n	Stabilizacja n
RM – zmiana	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie		
EDSS										
EDSS: 0-12 miesięcy										
Progresja	5	0	9	0	5	1	10	0	29	1
Stabilizacja	12	3	27	4	16	3	21	2	76	12
P _F	0,550		0,344		0,460		0,479			
EDSS: 12-24 miesiące										
Progresja	8	2	9	2	8	2	6	0	31	6
Stabilizacja	1	9	5	24	5	10	7	20	18	63
P _F	0,290		0,114		0,088		0,109			
EDSS: 12-24 miesiące										
Progresja	10	0	11	0	11	1	10	0	42	1
Stabilizacja	8	2	25	4	12	1	22	1	67	8
P _F	0,437		0,260		0,520		0,697			

p_F – prawdopodobieństwo wynikające z przeprowadzonego dokładnego testu Fishera

Tabela 9. Współzależność między stopniem niesprawności ruchowej (EDSS) a obrazem rezonansu magnetycznego (RM)

Badana grupa n=118	Lek immunomodulujący								p
	IFN-β-1a (30 μg) n=20		IFN-β-1b (250 μg) n=40		GA (20 mg) n=25		IFN-β-1a (44 μg) n=33		
Rzuty choroby	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	
0-12 miesięcy	4	16	13	27	7	18	10	23	0,176
12-24 miesiące	4	16	12	28	6	19	8	25	0,276
ARR; 0-24 miesiące	p _r =0,49		p _r =0,62		p _r =0,55		p _r =0,54		
p _r – prawdopodobieństwo wynikające z przeprowadzonego dokładnego testu Fishera									

Tabela 10. Analiza ryzyka wystąpienia rzutów choroby w ciągu 24-miesięcznej kuracji DMD

kryterium decydującego o dalszym przebiegu leczenia chorego. Zastrzeżenia te wynikają z dyskusji dotyczących ograniczeń badania RM. Najistotniejsze z nich dotyczy dysproporcji między obrazem klinicznym a zakresem uszkodzenia mózgu i rdzenia, widocznym w klasycznym badaniu RM. Te rozbieżności kliniczno-rezonansowe (*clinical-radiological paradox*) obserwuje się w każdej fazie choroby, co stanowi kolejny dowód złożoności procesu chorobowego⁽³⁷⁾. Dlatego też ostateczna decyzja co do postępowania z chorym ciągle zależy od obrazu klinicznego, a wyniki badań dodatkowych, nawet tych najczulszych, są jedynie dodatkowym źródłem informacji.

WSPÓLZALEŻNOŚĆ STOPNIA NIESPRAWNOŚCI RUCHOWEJ W OCENIE EDSS I OBRAZU CHOROBY W REZONANSIE MAGNETYCZNYM

Kolejnym aspektem leczenia immunomodulującego stwardnienia rozsianego jest współzależność zmian zachodzących u leczonych chorych uwidocznionych w rezonansie magnetycznym a stopniem niesprawności ruchowej. Badania własne potwierdzają taką zależność, wynika z nich wyraźny związek narastania stopnia niesprawności (wzrost EDSS) z progresją zmian obserwowaną w obrazach RM. Po pierwszym roku leczenia w badanej grupie obserwowano wzrost stopnia niesprawności u 25,4% chorych, w tym u 96,7% chorych, u których stwierdzono progresję zmian w obrazach RM. U 74,6% chorych po pierwszym roku leczenia obserwowano stabilizację stopnia niesprawności ruchowej. W tej grupie u 86,4% stwierdzono progresję procesu chorobowego, w porównaniu z 13,6% chorych, u których nie obserwowano progresji. W grupie chorych otrzymujących IFN-β-1a (30 μg) u 25,0% pacjentów stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost EDSS po roku leczenia, natomiast u wszystkich obserwowano progresję procesu chorobowego w obrazach RM. Stabilizację stopnia niesprawności ruchowej odnotowano u 75,0% chorych, z czego u 60,0% chorych obserwowano progresję procesu chorobowego w RM. W grupie chorych otrzymujących IFN-β-1b (250 μg) po roku leczenia u 22,5% osób stwierdzono wzrost EDSS, ponadto u wszystkich obserwowano progresję procesu chorobowego w obrazach RM. Stabilizację stopnia niesprawności ruchowej stwierdzono u 77,0% chorych, z czego u 87,1% chorych występowała progresja procesu chorobowego w RM. W grupie chorych otrzymujących GA (20 mg) u 24,0% stwierdzono wzrost EDSS po roku leczenia, wśród tych chorych u 83,3% chorych

obserwowano progresję w obrazach RM. Stabilizację stopnia niesprawności ruchowej obserwowano u 76,0% chorych, z czego u 84,2% występowała progresja procesu chorobowego w RM. W grupie pacjentów otrzymujących IFN-β-1a (44 μg) u 30,3% stwierdzono wzrost EDSS po roku leczenia, u wszystkich stwierdzono progresję procesu chorobowego w obrazach RM. Stabilizację stopnia niesprawności ruchowej stwierdzono u 69,7% chorych, z czego u 91,3% występowała progresja procesu chorobowego w RM. Wyniki badań własnych wskazują na wyraźny związek między wzrostem stopnia niesprawności ruchowej po roku leczenia a progresją procesu chorobowego w obrazach RM. Potwierdzono również fakt, że część zmian obserwowanych w badaniu RM, świadczących o postępie procesu chorobowego, nie przekłada się na stan kliniczny, o czym może świadczyć duży odsetek chorych bez progresji stopnia niesprawności ruchowej. Po drugim roku leczenia w całej badanej grupie obserwowano wzrost stopnia niesprawności u 31,3% chorych, z czego u 83,8% stwierdzono progresję zmian w obrazach RM. U 68,4% pacjentów po 2 latach leczenia obserwowano stabilizację stopnia niesprawności ruchowej, z czego tylko u 22,2% stwierdzono progresję procesu chorobowego (77,8% chorych, u których nie obserwowano progresji). Zależności te nie wykazywały istotnego statystycznie wpływu wybranego leku na powyższy proces.

Zmiany obserwowane w obrazach RM nie zawsze korelują ze stanem klinicznym. Jest to zależne od wielu czynników, często nie do końca poznanych. Nie budzi na dzień dzisiejszy wątpliwości fakt, że na współzależność EDSS – RM mają wpływ postać choroby, jak również czas jej trwania. Dotychczasowe badania wykazały, że współzależność ta okazała się najsłabsza u chorych z postacią pierwotnie postępującą^(7,18,19,37-40). Wydaje się, że nowe techniki RM, m.in. transfer magnetyzacji (*magnetization transfer ratio*, MTR), pozwolą w przyszłości jeszcze dokładniej skorelować wynik obrazowania RM z obrazem klinicznym, w tym ze stanem niesprawności ruchowej^(39,41).

PODSUMOWANIE

W chwili obecnej oprócz badań stanowiących podstawę rejestracji interferonów beta i octanu glatirameru do leczenia SM dysponujemy wynikami wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą potwierdzających korzystny wpływ wczesnego włączenia leczenia modyfikującego naturalny przebieg stwardnienia rozsianego (IFN-β

i GA). Są to wyniki badań: CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study)⁽⁴²⁾, ETOMS (Early Treatment of MS)⁽⁴³⁾, BENEFIT (Betaferon/Betaseron in Newly Emerging MS For Initial Treatment)⁽⁴⁴⁾ i PreCISe (Presenting with a Clinically Isolated Syndrome)⁽⁴⁵⁾ czy badań otwartych⁽⁴⁶⁾.

W badanej grupie 39,0% chorych otrzymało leczenie w pierwszym roku od rozpoznania choroby. Progresję w obrazie RM obserwowaliśmy zarówno u chorych, u których leczenie zostało włączone w pierwszym roku od rozpoznania, jak i u chorych, u których leczenie włączono później. Jeżeli dotychczasowe badania we wczesnych postaciach choroby wskazują na istotne wydłużenie czasu do wystąpienia kolejnego rzutu choroby, wydaje się zasadne wczesne włączenie leczenia immunomodulującego u chorych z początkowymi objawami choroby (tzw. CIS), jak również u chorych z już klinicznie pewnym stwardnieniem rozsianym. Ważnym elementem leczenia wydaje się monitorowanie tych chorych, ewentualne dalsze doskonalenie technik zarówno RM, jak i laboratoryjnych, które ułatwiłyby ujawnienie chorych nieodpowiadających na tego typu leczenie i zaproponowanie tym pacjentom innego, bardziej skutecznego leczenia. Jak wynika z badań własnych, właściwe zakwalifikowanie chorego i włączenie leku immunomodulującego przynosi korzyści pacjentowi bez względu na zastosowany lek. Mimo pewnych różnic dotyczących wpływu na wybrane elementy oceniane w czasie badań klinicznych, np. wpływ na obraz RM, nie ma istotnych różnic w skuteczności poszczególnych leków w RRSM. Badania porównujące skuteczność badanych leków, jak np. REGARD, lub inne oceniające poszczególne leki metodą *head-to-head* nie wykazują istotnych różnic w działaniu tych leków⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Dlatego zasadniczym wskazaniem do stosowania powyższych leków pozostaje właściwa kwalifikacja chorego, a ocena kliniczna w trakcie kuracji powinna odgrywać zasadniczą rolę w określeniu czasu kontynuacji leczenia. Chorzy, u których obserwujemy pozytywną odpowiedź na leczenie immunomodulujące, powinni je kontynuować tak długo, jak długo jest skuteczne w ocenie klinicznej.

WNIOSKI

1. Leki immunomodulujące (interferony beta, octan glatirameru) wpływają stabilizująco na narastanie stopnia niesprawności ruchowej tylko u części chorych na stwardnienie rozsiane.
2. Zmiany demielinizacyjne zlokalizowane w rdzeniu szyjnym są niezależnym czynnikiem przyspieszającym wzrost stopnia niesprawności ruchowej, bez względu na stosowany lek immunomodulujący (DMD).
3. Korzystny wpływ leczenia DMD na spowolnienie procesu chorobowego obserwowano szczególnie w drugim roku leczenia.
4. Zmniejszenie aktywności zmian demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych i liczby nowych zmian w obrazach T2-zależnych było zaznaczone wyraźniej w drugim roku leczenia we wszystkich badanych grupach.
5. Obecność nowych rzutów choroby w trakcie kuracji jest najważniejszym klinicznym wykładnikiem braku odpowiedzi na leczenie DMD (*non-responders*).

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S.: Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 942-955.
2. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. i wsp.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 278-285.
3. Bar-Or A.: The immunology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2005; 23: 149-175.
4. Minagar A., Alexander J.S.: Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003; 9: 540-549.
5. McDonald W.I., Compston A., Edan 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.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846.
7. Miller D., Filippi M., Fazekas F. i wsp.: Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 273-278.
8. Matthews P.M.: An update on neuroimaging of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 453-458.
9. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
10. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i wsp.: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
11. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. i wsp.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285-294.
12. PRISMS study group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
13. Kidd D., Thorpe J.W., Thompson A.J. i wsp.: Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 2632-2637.
14. Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S. i wsp.: Criteria for and increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
15. The Once Weekly Interferon for MS Study Group: Evidence of interferon β-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. *Neurology* 1999; 53: 679-686.
16. Stanisław A.: Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny. StatSoft, Kraków 1998.
17. O’Riordan J.I., Gawne C.M., Coles A. i wsp.: T1 hypointense lesion load in secondary progressive multiple sclerosis: a comparison of pre versus post contrast loads and of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation. *Mult. Scler.* 1998; 4: 408-414.
18. Nijeholt G.J., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. i wsp.: Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687-697.
19. Losseff N.A., Wang L., Lai H.M. i wsp.: Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996; 119: 2009-2019.
20. Giugni E., Pozzilli C., Bastianello S. i wsp.: MRI measures and their relations with clinical disability in relapsing-remitting

- ting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 1997; 3: 221-225.
21. Brex P.A., Ciccarelli O., O'Riordan J.I. i wsp.: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 158-164.
 22. Heinzlef O., Ramanan K., Tehindrazanarivelo A.D. i wsp.: Criteria for non-response to interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis: a nation-wide survey. *Mult. Scler.* 2005; 11: 157-168.
 23. Boneschi F.M., Rovaris M., Johnson K.P. i wsp.: Effect of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult. Scler.* 2003; 9: 349-355.
 24. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. i wsp.: Copaxone Study Group: A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2006; 12: 309-320.
 25. Niezgodzińska-Maciejek A., Maciejek Z.: Wstępna ocena leczenia interferonem beta-1a (REBIF) w postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. *Biul. Wojsk. Szpit. Klin. Bydg.* 1998; 3: 97-99.
 26. Limmroth V., Malessa R., Zettl U.K. i wsp.: Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2007; 254: 67-77.
 27. Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F. i wsp.: Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 373-378.
 28. Słotała T., Kurkiewicz T., Maciejek Z.: Analiza różnic w obrazowaniu MRI mózgu i rdzenia szyjnego w postaci rzutowej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego. *Valetudinaria – Post. Med. Klin. Wojsk.* 2003; 8: 20-24.
 29. Miller D.H., Albert P.S., Barkhof F. i wsp.: Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *US National MS Society Task Force. Ann. Neurol.* 1996; 39: 6-16.
 30. International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 43-47.
 31. Li D.K., Paty D.W.: Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Ann. Neurol.* 1999; 46: 197-206.
 32. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. i wsp.: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging – measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 290-297.
 33. McFarland H.F., Frank J.A., Albert P.S. i wsp.: Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 465-469.
 34. Sormani M.P., Molyneux P.D., Gasperini C. i wsp.: Statistical power of MRI monitored trials in multiple sclerosis: new data and comparison with previous results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 465-469.
 35. Rudick R.A., Lee J.C., Simon J., Fisher E.: Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: a 13-year longitudinal study. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 236-242.
 36. Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A. i wsp.: Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676-1695.
 37. Miller D.H., Grossman R.I., Reingold S.C., McFarland H.F.: The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
 38. Bonneville F., Moriarty D.M., Li B.S. i wsp.: Whole-brain N-acetylaspartate concentration: correlation with T2-weighted lesion volume and expanded disability status scale score in cases of relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJRN Am. J. Neuroradiol.* 2002; 23: 371-375.
 39. Rovaris M., Agosta F., Sormani M.P. i wsp.: Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126: 2323-2332.
 40. Miller D.H., Barkhof F., Berry I. i wsp.: Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 683-688.
 41. Tedeschi G., Gallo A.: Multiple sclerosis patients and immunomodulation therapies: the potential role of new techniques to assess responders versus non-responders. *Neurol. Sci.* 2005; 26: 209-212.
 42. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. i wsp.: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *CHAMPS Study Group. N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 898-904.
 43. Comi G., Filippi M., Barkhof F. i wsp.: Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group.: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
 44. Kappos L., Freedman M.S., Polman C.H. i wsp.: BENEFIT Study Group.: Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.
 45. Comi G., Carra A., Fazekas F. i wsp.: Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome: subgroup analyses. *Mult. Scler.* 2008; 14 (supl. 1): 38.
 46. Selmaj K., Członkowska A., Kwieciński H. i wsp.: Badanie otwarte oceny skuteczności interferonu beta 1A (Avonex) w stwardnieniu rozsianym. Ocena kliniczna z wykorzystaniem testów parametrycznych funkcji ruchowych i koordynacyjnych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37: 1163-1183.
 47. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. i wsp.: REGARD study group: Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBIF vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 903-914.
 48. Cadavid D., Wolansky L., Cook S. i wsp.: Betaseron (IFN-1b) vs Copaxone (glatiramer acetate) in MS with triple-dose gadolinium and 3T MRI endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome. *Mult. Scler.* 2007; 12 (supl. 2): 58.
 49. O'Connor P., Filippi M., Arnason B. i wsp.: 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 889-897.