

Wojciech Cendrowski

Received: 18.05.2010

Accepted: 18.05.2010

Published: 30.06.2010

## Niepowodzenie leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta: kryteria, charakterystyka i próby minimalizacji

Interferon beta treatment failure in multiple sclerosis: criteria, characteristics and attempt of minimization

Samodzielny Publiczny ZOZ, Lecznica Centrum w Warszawie

Adres do korespondencji: Doc. dr hab. n. med. Wojciech Cendrowski, ul. Balladyny 1 D/6, 02-533 Warszawa

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

**Temat:** Większa część chorych na NZSR leczonych IFN beta wykazuje korzystną modyfikację choroby. Niepowodzenie leczenia (NL) interferonem beta występuje u 7-49% chorych na NZSR w zależności od kryteriów braku odpowiedzi na terapię. **Cel:** Przedstawienie kryteriów, charakterystyki, predykcji braku odpowiedzi na IFN beta oraz krótki opis prób minimalizacji NL. **Metoda i pacjenci:** Dokonano krytycznego przeglądu 35 artykułów o przebiegu naturalnym i leczeniu IFN beta chorych na NZSR. **Wyniki:** Kryterium trwałego NL oparte na pogorszeniu niepełnosprawności (NP)  $\geq 1$  st. EDSS (potwierdzonej po 6 miesiącach) u chorych na NZSR otrzymujących IFN beta przez 2 lata wykazało wysoką czułość (85%) w określeniu trwałego braku odpowiedzi. Przed leczeniem IFN beta niereagujący mieli niższy wskaźnik rzutów (1,4), wyższy stopień NP (2,7) i większą liczbę pokontrastowych uszkodzeń (3) w porównaniu z reagującymi (1,9, 1,8, 0);  $p < 0,05$ . Trwałe NP jest bardziej prawdopodobne w ciągu 2 pierwszych lat leczenia, jeśli wystąpiło potwierdzone pogorszenie NP ( $\geq 1$  st. EDSS). Utrwalone NL jest mniej prawdopodobne, jeśli występują nowe rzuty lub  $\geq 3$  nowe T2-zależne uszkodzenia. Próby minimalizacji NL polegają na właściwym doborze pacjentów, utrzymaniu leczenia objawowego, terapii objawów niepożądanych, unikaniu przerw w leczeniu, zwiększeniu dawki, obniżeniu miana przeciwciał neutralizujących IFN beta, terapii dodanej, zamianie IFN beta na inne leki immunomodulujące I lub II linii oraz na przeciwciała monoklonalne (natalizumab). **Wnioski:** Definicja trwałego NL zależy od kryteriów pogarszającej się NP. Predykcja trwałego NL może być oparta na poprzedzającym pogorszeniu NP i większej liczbie uprzednich, aktywnych, wzmacniających się uszkodzeń (Gd+). Minimalizacja NL jest złożona, nie zawsze skuteczna i powinna dążyć do eliminacji jego przyczyny.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, interferon beta, brak odpowiedzi, minimalizacja niepowodzenia leczenia

### Summary

**Background:** The greater part of patients with RRMS treated with IFN beta shows beneficial modification of the disease. Treatment failure (TF) to IFN beta occurs in 7-49% of RRMS patients depending on the criteria used to define a non-response. **Objective:** Presentation of criteria, characteristics, prediction of a non-response to IFN beta and brief description of attempts to minimize TF. **Method and patients:** A critical survey of 35 articles on natural course and IFN beta treatment of RRMS patients was carried out. **Results:** Criterion of permanent TF based on disability progression ( $\geq 1$  EDSS step confirmed at 6 months) in RRMS patients receiving IFN beta over 2 years had high sensitivity (85%) in defining a not temporary non-response. Prior to the IFN beta treatment non-responders had lower relapse rate (1.4), higher disability score (2.7 at EDSS) and the greater number of enhancing lesions (3) than responders (1.8, 1.9, 0);  $p < 0.05$ . Permanent TF is more probable during the first 2 years of IFN beta treatment if there is confirmed disability worsening ( $> 1$  step at EDSS). Unchanged TF is less probable if there are new relapses or at least 3 new T2-related lesions. Attempts to minimize TF include appropriate selection of patients, maintenance of symptomatic treatment,

management of side effects, no IFN beta treatment interruptions, increase of a dose, lowering of IFN beta neutralizing antibody titre, switching to the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> line immunomodulating drugs or to monoclonal antibodies (natalizumab). **Conclusions:** Defining permanent TF depends on criteria of worsening disability. Prediction of enduring TF may be established on previous disability deterioration and the greater number of antecedent, active enhancing lesions (Gd+). The minimization of TF to IFN beta is complex, not always effective procedure and should aim at eliminating the cause of a non-response.

**Key words:** multiple sclerosis, interferon beta, a non-response, minimization of treatment failure

## WSTĘP

Interferon beta (IFN beta) zmniejsza częstość rzutów, ogranicza progresję niepełnosprawności (NP) i tłumi występowanie nowych pokontrastowych uszkodzeń na obrazach rezonansu magnetycznego (RM) mózgu chorych na stwardnienie rozsiane (SR)<sup>(1-5)</sup>. Jednakże leczenie IFN beta części chorych na SR nie zapobiega rzutom, nie spowalnia progresji NP ani nie hamuje występowania nowych lub poszerzających się uszkodzeń mózgu na obrazach RM<sup>(6-8)</sup>. Zmiany te traktowane są jako niepowodzenie leczenia (NL). Negatywny wynik terapii zależy od kilku czynników. Chodzi o niejednorodną patogenezę choroby, geny receptorów IFN beta, przeciwciała neutralizujące IFN beta, tachyfilaksję, różnice w metodach leczenia, niewypełnianie przez chorych zaleceń (*non-adherence*) i ocenę wyników terapii<sup>(9,10)</sup>. Badania nad NL mają racjonalną podstawę, ponieważ mogą ułatwić podejmowanie trafnych decyzji terapeutycznych, pomóc w planowaniu leczenia i lepiej wykorzystać doświadczenia w celu poprawy wyników terapii.

W bieżącej artykule zastanowimy się nad definicją, kryteriami i charakterystyką NL, czynnikami sprzyjającymi negatywnej odpowiedzi na IFN beta i predykcją NL. Ponadto w zwięzły sposób zajmiemy się próbami minimalizacji niekorzystnych wyników terapii interferonem beta.

## DEFINICJA NIEPOWODZENIA LECZENIA (NL)

Nie istnieje powszechnie uznana i ścisła definicja NL interferonem beta. W ogólnym ujęciu NL jest negatywną odpowiedzią pacjentów ze SR na egzogenny IFN beta, która uniemożliwia osiągnięcie terapeutycznego celu. Według innej definicji NL określa się jako wystąpienie przełomu SR<sup>(11)</sup>. NL może być częściowe, jeśli liczba rzutów spada umiarkowanie, ale NP i liczba T2-zależnych uszkodzeń nie ulegają poprawie<sup>(12)</sup>. Całkowite NL wyraża się wzrastającą liczbą rzutów, wzrostem NP i większymi zmianami na obrazach RM mózgu<sup>(12)</sup>. Ponadto NL definiuje się jako pierwotne (od początku leczenia), wtórne (po upływie 1-2 lat), wczesne (po 6-12 miesiącach), późne (w okresie konwersji we wtórnie postępujące SR)<sup>(9)</sup>. NL może też być przejściowe lub trwałe. To pierwsze występuje przed upływem 2 lat leczenia, kiedy pogorszenie NP stwierdza się w 2 badaniach w odstępie 3 miesięcy, to drugie, jeśli pogorszenie NL potwierdza się w odstępie 6 miesięcy<sup>(6)</sup>. Prawdziwe NL wyraża się

znaczny powiększeniem NP, rzekome NL wynika ze współistniejących chorób, zwłaszcza depresji, zmęczenia, z dużej spastyczności, leżenia w łóżku lub ogólnego osłabienia<sup>(9)</sup>.

## KLINICZNE KRYTERIA NL

Dotychczas nie ustalono pewnego klinicznego i, co ważne, zdefiniowanego w praktyce kryterium NL. Trzy najbardziej znane kryteria przedstawiono w tabeli 1.

Dwie grupy badaczy pracujące nad optymalizacją leczenia chorych na SR podały 3 zmodyfikowane kryteria uzależniające identyfikację NL od wyjściowego stopnia NP (tabela 1). Znaczne rozszerzenie reguł ustalania NL przedstawili Rio i wsp.<sup>(8)</sup> Wprowadzili oni kombinację pogorszenia NP z występowaniem nowych rzutów jako istotne kryterium NL (III.I, III.J) (tabela 1). Przytoczone w tabeli 1 kryteria można podzielić na 2 kategorie: mniej wymagające i rygorystyczne (I.C, III.B) oraz bardziej wymagające i surowsze (III.D, III.I). Zastosowanie łagodniejszych reguł zezwala na stwierdzenie większej proporcji chorych reagujących na IFN beta (*responders*), natomiast przyjęcie ostrzejszych reguł prowadzi do ustalenia większej proporcji niereagujących pacjentów (*non-responders*). Tym samym częstość NL zależy od użytych kryteriów.

## KRYTERIA NL OPARTE NA WYNIKACH RM

Kryteria NL oparte na wynikach RM mózgu nie są przez wszystkich uznawane i budzą kontrowersje<sup>(12,13)</sup>. Zmiany na obrazach RM występują od 5 do 10 razy częściej niż rzuty choroby<sup>(14)</sup>. Są one zatem użytecznym miernikiem aktywności choroby. Wstępne kryteria NL wynikające z neuroobrazowych zmian były zaproponowane przez 3 grupy autorów<sup>(7,9,10)</sup>. W tabeli 2 przedstawiono dane z obrazów RM, które pozwalają na zdefiniowanie negatywnej reakcji chorych na IFN beta.

Podział z tabeli 2 uwzględni 2 kategorie zmian różniących się liczbą nowych, pokontrastowych uszkodzeń (Gd+), powiększającą się liczbą i objętością T2-zależnych zmian oraz T1-zależnych hipointensywnych uszkodzeń. Należy zauważyć, że objętość ustalonych, „starych” T2 hiperintensywnych uszkodzeń lub postęp zaniku miąższowej frakcji mózgu (BPF) nie są kryteriami NL u otrzymujących interferon beta<sup>(15)</sup>. Zmiany na obrazach RM z tabeli 2 mogą być lepszą podstawą do definicji NL, aniżeli kryterium nowych rzutów choroby<sup>(7)</sup>. Warto jednak zastanowić się, czy zmiany na obrazach RM z tabeli 2 rozstrzygają o trwałym i całkowitym braku

I. Kryteria proponowane na Międzynarodowym Sympozjum SR w Barcelonie <sup>(12)</sup>	II. Kryteria opracowane przez dwie kanadyjskie i międzynarodowe grupy badawcze <sup>(9,10)</sup>	III. Kryteria ustalone przez hiszpańskich autorów <sup>(8)</sup>
Kryteria po roku leczenia	Kryteria po 2 latach leczenia	Kryteria po 2 latach leczenia
A. Zwiększenie NP o 1 st. EDSS lub więcej B. Wzrost rocznego wskaźnika rzutów C. Wystąpienie 2 lub więcej rzutów	A. EDSS $\leq$ 3,5 st.: wzrost o $>$ 2 stopnie potwierdzone po 6 miesiącach lub 2 st. po 12 miesiącach B. EDSS 4-5 st.: wzrost o $>$ 1 st. po 6 miesiącach lub 1 st. po 12 miesiącach C. EDSS $\geq$ 5,5 st.: wzrost o 0,5 st. potwierdzone po 6 miesiącach	A. Zwiększenie NP o 1 st. EDSS po 6 miesiącach B. Wystąpienie 1 lub więcej rzutów C. Wystąpienie 2 lub więcej rzutów D. Mniejsza niż 30% redukcja wskaźnika rzutów w porównaniu z 2 latami przed leczeniem E. Mniejsza niż 50% redukcja wskaźnika rzutów F. Identyczny wskaźnik rzutów jak przed leczeniem (2 lata) G. A lub B H. A lub E I. A i B J. A i E

Tabela 1. Kryteria identyfikacji niepowodzenia leczenia interferonem beta chorych na NZSR

odpowiedzi na IFN beta. Nie brakuje opinii, że ilościowy pomiar na obrazach RM nie może być wyłącznym i jedynym kryterium nieskutecznego leczenia interferonem beta<sup>(13)</sup>.

### CZĘSTOŚĆ NIEPOWODZENIA LECZENIA

Niepowodzenie leczenia występuje u 9 do 47% chorych na NZSR. Częstość NL zależy głównie od przyjętego kryterium<sup>(7,8,16-19)</sup>. Niedocenianym czynnikiem wpływającym na częstość NL jest dobór chorych do terapii IFN beta. Wśród 140 kolejno przyjmowanych do leczenia IFN beta brak powodzenia w terapii obserwowano u ponad 45% chorych<sup>(20)</sup>. Z kolei wśród 500 starannie kwalifikowanych do terapii IFN beta-1 $\beta$  NL wystąpiło po 2 latach u 15% chorych<sup>(17)</sup>. Częstość NL zależy także od przebiegu choroby. NL było znacznie rzadsze w NZSR (14/76 chorych; 37%) niż we WPSR (36/53; 57%); test Studenta:  $p < 0,037$ <sup>(18)</sup>. Przerwanie leczenia IFN beta nastąpiło z powodu braku reakcji wyraźnie później (średnio po 39 miesiącach) niż z powodu objawów niepożądanych (po 23 miesiącach)<sup>(18)</sup>. Częstsze NL ma miejsce również pod koniec dłuższego leczenia. W badaniu pod akronimem BEST (Betaferon® in Early Relapsing-remitting MS Surveillance Trial) dowiedziono, że po 2 latach leczenia 16,1% chorych nie reagowało na lek (wzrost NP o  $\geq$  1 st. EDSS potwierdzonej po 3 miesiącach), natomiast po 4 latach niereagujących było już 26,5%<sup>(17)</sup>.

### RZUTY CHOROBY

Identyfikacja częściowego lub przejściowego NL nie zawsze jest łatwa ze względu na zmienny i nieoczekiwany przebieg choroby<sup>(21)</sup>. Opóźniają się do 12 miesięcy remisje przyczyniają się do mylnego ustalenia trwałego NL<sup>(22,23)</sup>. Odsetek niereagujących na IFN beta ustalony na podstawie częstszych rzutów był niższy (30%)<sup>(16)</sup> aniżeli odsetek niereagujących oceniony na podstawie większej progresji NP (50%)<sup>(6)</sup>. Tabela 3 przedstawia schemat obrazujący nieznacznie mniejszą liczbę rzutów u częściowo reagujących oraz wzrost rzutów u niereagujących. Różnice między tymi dwoma kategoriami chorych są małe, co utrudnia praktyczną ocenę reaktywności leczonych.

Dwuletni wskaźnik rzutów był przed leczeniem niższy u niereagujących (1,9-2,4) niż u reagujących (2,7)<sup>(6)</sup>. W tym porównaniu uwzględniono kryteria III.D, E, F z tabeli 1;  $p < 0,04$ <sup>(6)</sup>. Z kolei w ciągu pierwszego roku podawania IFN beta wskaźnik ten u niereagujących był istotnie wyższy (2,3-2,6) w porównaniu z reagującymi (0,4-0,5);  $p < 0,05$ <sup>(6)</sup>. Ani pojedynczy rzut w ciągu pierwszego półrocza leczenia IFN beta, ani nawet zwiększenie NP o 0,5 st. w EDSS nie mogą być traktowane jako NL<sup>(13)</sup>. Kryteria NL opierające się na odosobnionym zwiększeniu liczby lub wskaźnika rzutów są mało użyteczne (45%)<sup>(8)</sup>. W interesującej, złożonej analizie

	Zmiany RM mózgu po 1-2 latach leczenia (badane co 3-6 miesięcy)	
	Częściowo reagujący chorzy	Niereagujący chorzy
Liczba pokontrastowych uszkodzeń mózgu (Gd+)	1 nowe ognisko Gd+ lub 1 reaktywujące się ognisko	2 lub więcej nowych ognisk Gd+ albo 2 lub więcej poszerzających się uszkodzeń
Liczba i objętość T2-zależnych hiperintensywnych uszkodzeń	a) utrzymanie wyjściowej liczby i objętości zmian (9 T2-zależnych uszkodzeń) b) 1 nowe uszkodzenie c) 2 nowe uszkodzenia	3 lub więcej nowych uszkodzeń, powiększenie objętości zmian
Liczba i objętość T1-zależnych hipointensywnych uszkodzeń	Utrzymanie początkowej liczby i objętości uszkodzeń	1 lub więcej nowych uszkodzeń, powiększenie objętości zmian

Tabela 2. Kryteria niepowodzenia leczenia interferonem beta chorych na NZSR oparte na badaniach mózgu rezonansem magnetycznym<sup>(7,9,10)</sup>

Liczba rzutów w ciągu 2 lat przed leczeniem	Liczba rzutów u częściowo reagujących po 2 latach leczenia	Liczba rzutów u niereagujących po 2 latach leczenia
1	1	≥ 2
2	2	≥ 3
3	2	≥ 3
4	3	≥ 4
5	3	≥ 5
6-10	3-5	≥ 5

Tabela 3. Schemat występowania rzutów u chorych na NZSR niereagujących na leczenie IFN beta

autorzy wykazali, że 50% chorych na NZSR ze wzrostem liczby rzutów w ciągu 2 pierwszych lat leczenia miało po 6 latach mniejszą NP (<6 st. EDSS) w porównaniu z tylko 3% chorych ze wzrostem NP w ciągu 2 pierwszych lat terapii mających identyczny niższy stopień NP (<6 st. EDSS);  $p < 0,001^{(8)}$ .

### NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ (NP)

Niepełnosprawność rośnie u większości nieleczonych chorych zwłaszcza podczas rzutów, zaś zmniejsza się powoli nawet przez rok<sup>(23)</sup>. NL częściej występowało u chorych z większą NP przed rozpoczęciem terapii IFN beta<sup>(6,24)</sup>. Po 2 latach leczenia IFN beta sześciolatnia katamneza wykazała dużo większą NP u leczonych bez powodzenia (5,6 st., zasięg 3,5-6,5 st.), aniżeli u pomyślnie leczonych (2,5 st., zasięg 2,0-3,0 st.);  $p < 0,05^{(6)}$ . Co więcej, chorzy z trwałym NL cechowali się szybszą progresją NP w odróżnieniu od chorych z przejściowym NL lub bez niego<sup>(25)</sup>. Wśród 138 pacjentów otrzymujących przez 2 lata IFN beta 4-letnia katamneza udowodniła, że niereagujący już po 6 miesiącach mieli 4. st. NP, natomiast reagujący wykazali po tym czasie dopiero 2. st.<sup>(8)</sup> W innej, wielowariancyjnej analizie ustalono, że prawdopodobieństwo większej NP przed niepomyślnym leczeniem było istotnie wyższe niż przed pomyślnym ( $\beta = 0,21$ ; iloraz szans 0,81,  $p = 0,03$ )<sup>(16)</sup>. Ponadto czas rozpoczęcia leczenia IFN beta miał duże znaczenie. Leczeni z opóźnieniem (średnio po 59 miesiącach od zachorowania) mieli przez 2 lata terapii NP rzędu 2,7 st. EDSS, zaś leczeni wcześniej (średnio po 38 miesiącach) w tym samym okresie wykazali istotnie mniejszą NP, rzędu 1,7 st.;  $p < 0,01^{(25)}$ .

W tabeli 4 przedstawiono schemat wzrostu NP u częściowo i całkowicie niereagujących na leczenie IFN beta. W schemacie wyróżniono 4 skokowe zmiany NP w bardzo szerokim zakresie – od +1,0 do +7,5 st. EDSS. Mimo że schemat ten wydaje się praktyczny, istnieją wątpliwości co do czułości i swoistości

takiego podziału. Lepszą ocenę daje kryterium III.A (tabela 1). Zgodnie z nim czułość oszacowania NL wyniosła 85%, swoistość – 93%, dokładność – 92%, a predykcja wystąpienia NL – 74%<sup>(6)</sup>.

### CHORZY NIEREAGUJĄCY I REAGUJĄCY NA LECZENIE IFN BETA

Wyodrębnienie przed leczeniem grupy chorych narażonych na większe ryzyko NL ma duże znaczenie kliniczne<sup>(25)</sup>. Wiek, płeć, a nawet długość choroby nie są czynnikami odróżniającymi niereagujących od reagujących<sup>(6,16,25)</sup>. Zdaniem kilku autorów więcej chorych (10/63, 16%) konwertujących z NZSR do WPSR nie reagowało na IFN beta w porównaniu z reagującymi (6/137, 6%);  $p < 0,03^{(16)}$ . Należy podkreślić, że w innej kohorcie ( $n = 84$ ) niereagujący mieli przed leczeniem większą liczbę zmian pokontrastowych (Gd+) niż reagujący (3 vs 0);  $p < 0,01^{(7)}$ . Nie było natomiast różnicy w liczbie T2-zależnych uszkodzeń i w wielkości zaniku mózgu<sup>(7,15)</sup>.

### PREDYKCJA NIEPOWODZENIA LECZENIA IFN BETA

Trafne przewidywanie skuteczności leczenia bezpośrednio po rozpoczęciu stosowania IFN beta nie jest na ogół możliwe. Niezbędna jest półroczna lub dłuższa obserwacja leczonych, ażeby ocenić odpowiedź chorych na lek. W 6-letniej katamnezie leczonych z powodu NZSR źle rokowało powiększenie NP o  $\geq 1$  st. EDSS (potwierdzonej po 6 miesiącach) łącznie z małą redukcją (o  $< 50\%$ ) wskaźnika rzutów po 2-letniej terapii IFN beta (wskaźnik ryzyka 5,26, przedział ufności 2,69-10,26;  $p < 0,05$ )<sup>(8)</sup>. Dokładna predykcja trwałego i pełnego NL jest bardziej prawdopodobna, jeśli w ciągu 2 pierwszych lat leczenia wystąpi pogorszenie NP  $\geq 1$  st. EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach<sup>(8)</sup>. Mniej prawdopodobne jest wystąpienie

Wyjściowa NP przed leczeniem	NP u częściowo reagujących po 2 latach leczenia	NP u niereagujących po 2 latach leczenia
0	1,0	≥ 1,5
1,0-3,5	1,5-4,0	2,0-4,5
4,0-5,0	4,5-5,5	5,0-6,0
5,5-7,0	6,0-7,5	≥ 6,0-7,5

Tabela 4. Schemat powiększania się niepełnosprawności u chorych ze NZSR niereagujących na leczenie interferonem beta. Dane w stopniach EDSS

trwałego i pełnego NL, jeśli częstość rzutów nie spada lub rośnie albo liczba T2-zależnych nowych uszkodzeń mózgu zwiększa się o  $\geq 3$ , lub powstają  $\geq 2$  nowe pokontrastowe ogniska (Gd+) <sup>(7,9,12)</sup>.

### CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE NIEPOWODZENIU TERAPII

Warunki sprzyjające NL nie są przeważnie wystarczające do jego zaistnienia, ale zwiększają one ryzyko negatywnego wyniku leczenia. Można je podzielić na kilka grup:

- 1) wystąpienie objawów neurologicznych spoza EDSS (objawy napadowe, zmęczenie);
- 2) pojawienie się niektórych objawów niepożądanych (wysoka gorączka, wzrost spastyczności, martwica skóry);
- 3) wystąpienie rzadkich powikłań (białaczka, retinopatia);
- 4) współistnienie niektórych chorób (zakażenia oportunistyczne);
- 5) obecność przeciwciał neutralizujących IFN beta, wzrost aktywności transaminaz, zmiany hematologiczne;
- 6) gorsza sytuacja społeczno-ekonomiczna chorych (niższa jakość życia przed leczeniem, brak funduszy na terapię) <sup>(26-29)</sup>.

### PRÓBY PRZECIWDZIAŁANIA NIEPOWODZENIU LECZENIA

Postępowanie zmierzające do zapobiegania lub minimalizacji NL nie jest proste i często okazuje się nieskuteczne. Składają się na nie szczegółowa diagnostyka, umiejętność wyboru chorych do leczenia, liczne korekty terapii i wypełnianie przez chorych zaleceń lekarskich. Do leczenia IFN beta nie kwalifikują się chorzy powyżej 60. roku życia, ze znaczną NP, przekraczającą 7,0 st. EDSS, z pierwotnie postępującym lub złośliwym SR <sup>(30)</sup>. Ponadto terapia IFN beta nie jest zalecana chorym z towarzyszącym otępieniem, depresją z próbami samobójczymi, chorobami wątroby, wyniszczeniem, odleżynami i innymi <sup>(30)</sup>. Ważnymi elementami minimalizacji NL są utrzymanie leczenia objawowego, terapia objawów niepożądanych, unikanie przerw w podawaniu IFN beta, udzielanie terapeutycznych porad i psychoterapia. Powstrzymanie się od przyjmowania niektórych leków uzupełniających również może mieć znaczenie <sup>(31)</sup>. Dehydroepiandrostenon, androstenon, melatonina, antyoksydanty, koenzym Q10, niektóre witaminy i sole mineralne mogą zmniejszyć aktywność IFN beta <sup>(31)</sup>.

Odrębną częścią prób przeciwdziałania NL jest zastosowanie wybranego algorytmu terapii polegającej na zwiększeniu dawki Rebifu® lub zastosowaniu jego nowej formuły, podaniu dwukrotnej dawki Betaferonu® albo kombinacji IFN beta z KS, GA, doksycykliną, MTX, CY i innymi lekami <sup>(32)</sup>. Z kolei kojarzenie IFN beta z atorwastatyną może być niekorzystne. Chorzy otrzymujący wyższą dawkę atorwastatyny (80 mg/dz.) mieli większą liczbę T2-zależnych uszkodzeń niż chorzy kontrolni <sup>(33)</sup>. Szerzej stosowanym sposobem optymalizacji leczenia jest zamiana IFN beta na lek I lub II linii albo też na przeciwciała monoklonalne (natalizumab). Niedoceniające znaczenie u części chorych mają próby obniżenia miana przeciwciał neutralizujących IFN beta <sup>(34)</sup>. Ogólnie rzecz

ujmując, minimalizacja NL jest z reguły postępowaniem złożonym, które powinno dążyć do eliminacji przyczyny braku powodzenia terapii.

### UWAGI KOŃCOWE

W wyniku analizy danych z piśmiennictwa nasuwa się pytanie: czy wyniki prób leczenia IFN beta chorych na NZSR pozwalają na trafne ustalenie NL, i czy wnioski wyciągnięte z tych prób są uprawnione? W przeglądzie 31 prób leczenia chorych na SR udowodniono, że liczba trwałych NL nie różniła się od liczby popraw ( $p=0,184$ ) <sup>(33)</sup>. W tym badaniu użyto kryterium zmiany NP o  $\pm 1$  st. EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach <sup>(33)</sup>. Autorzy uznali, że 2-letnie próby leczenia są zbyt krótkie, zmiana NP o -1 st. EDSS – zbyt mała, zaś 3-letnia katamneza – zbyt ograniczona, ażeby stwierdzić trwale NL. Wyszuli oni postulat, aby wprowadzić zaostrzone kryterium pogorszenia NP o co najmniej +2 st. potwierdzonej dopiero po roku. Zmiana ta powinna dotyczyć leczonych IFN beta minimum przez 2 lata i być śledzona nawet przez 4-6 lat <sup>(35)</sup>. Należy przypomnieć, że jedno z rygorystycznych kryteriów spełniono we wspomnianej wyżej pracy <sup>(8)</sup>. Zmianę NP o +3 st. EDSS potwierdzono po 6 miesiącach u leczonych IFN beta przez 2 lata z 6-letnią katamnezą. Wykazano większą przydatność tego kryterium w identyfikacji NL niż innych kryteriów;  $p<0,05$  <sup>(8)</sup>.

\* \* \*

**Skróty:** CY – cyklofosfamid; EDSS (Expanded Disability Status Scale) – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Układu Nerwowego; GA – octan glatirameru; IFN beta – interferon beta; KS – kortykosteroidy; MTX – mitoksantron; NAB – przeciwciała neutralizujące; NL – niepowodzenie leczenia; NP – niepełnosprawność; NZSR – nawracająco-zwalniająca stwardnienie rozsiane; RM – rezonans magnetyczny; WPSR – wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane.

### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. The IFN MS Study Group: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
2. The PRISMS Study Group: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a in RR MS. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
3. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. i wsp.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285-294.
4. Li D., Paty D.: Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in RR MS. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 197-206.
5. Simon J.H., Jacobs L.D., Campion M. i wsp.: Magnetic resonance studies of intramuscular interferon -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1998; 43: 79-87.
6. Rio J., Nos C., Tintoré M. i wsp.: Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with interferon: implications for clinical trials. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 400-406.

7. Rudick R.A., Lee J.C., Simon J. i wsp.: Defining interferon response status in multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 548-555.
8. Rio J., Nos C., Tintoré M. i wsp.: Defining the response to interferon – in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 344-352.
9. Freedman M., Patry D., Grnad' Maison F. i wsp.: Treatment optimizations in multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2004; 31: 157-168.
10. 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.
11. Cendrowski W.: Przełom stwardnienia rozsianego: definicja, niepełnosprawność, leczenie. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42 supl. 4: S499-S500.
12. Proceedings of an International Symposium on Multiple Sclerosis. Comi G., Ferrandez O. (red.). Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy. *Adis Intern. Ltd. Paris* 2003.
13. Bates D., Toyka K., Wolinsky J.S. i wsp.: Disease management in multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 2005; 53: 203-205.
14. Miller D.H., Albert P.S., Barkhof F. i wsp.: Guidelines for the use of MR techniques in monitoring the treatment of MS. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 6-16.
15. Sastre-Garriga J., Rio J., Rovira A. i wsp.: Tissue-specific atrophy changes on disease modifying therapy. *Multiple Sclerosis* 2008; 14 supl. 1: S218.
16. Waubant E., Vukusic S., Gignoux L. i wsp.: Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003; 61: 184-189.
17. Kappos L., Pohlman U., Achmichts L. i wsp.: Betaferon® in Early relapsing remitting multiple sclerosis. Surveillance Trial (BEST): interim 2- and 4-year data. *Multiple Sclerosis* 2007; 13 supl. 2: S49.
18. O'Rourke K., Hutchinson M.: Stopping  $\beta$ -interferon therapy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10 supl. 2: S242.
19. Johanson M., Ford H., Denton S.: Disease-modifying drugs for MS: can treatment failure be predicted? *Multiple Sclerosis* 2002; 8 supl. 1: S20.
20. Malanda G., Castelnovo G., Labauge P. i wsp.: Withdrawal of interferon-beta treatment in 140 consecutive RRMS patients: rate and reasons. *Multiple Sclerosis* 2006; 12 supl. 1: S189.
21. Cendrowski W.: Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego w Polsce. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 1968; 22: 655-681.
22. Müller R.: Studies on disseminated sclerosis. *Norstedt & Söner. Stockholm* 1949.
23. Weinschenker B.G., Bass B., Rice G.P. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1989; 112: 133-146.
24. Trojano M., Amato M., Avolio C. i wsp.: Heterogenous impact of an early Interferon beta treatment on disability progression in RRMS subgroups with different baseline profiles. *Multiple Sclerosis* 2007; 13 supl. 2: S59.
25. Karabudak R., Kurne A., Aydin Ö.F. i wsp.: Clinical differences between responders and non-responders to interferon beta treatment in MS. *Multiple Sclerosis* 2007; 13 supl. 2: S51-S52.
26. Cendrowski W.: Interferon  $\beta_{1B}$  i  $\beta_{1A}$  w leczeniu chorych na nawracająco-ustępujące stwardnienie rozsiane: za i przeciw. *Medipress Psychiat. Neurol.* 1999; 3: 30-38.
27. Pozzilli C., Miltenburger C., Bugg J. i wsp.: Factors influencing adherence to disease-modifying drugs for MS: baseline data of international, observational study (BetaPlus). *Multiple Sclerosis* 2007; 13 supl. 2: S135.
28. Devonshire V., Lapiere Y., McDonell R. i wsp.: The Global Adherence Project – a multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from RR MS. *Multiple Sclerosis* 2006; 12 supl. 1: S82.
29. Tremlett H.L., Oger J.: Interrupted therapy. Stopping and switching of the  $\beta$ -interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003; 61: 551-554.
30. Lublin F., Whitaker J., Eidelman B. i wsp.: Management of patients receiving interferon beta-1b for MS: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18.
31. Cendrowski W.: Ryzyko zmniejszonej skuteczności interferonu beta u chorych na stwardnienie rozsiane przyjmujących leki uzupełniające. *Neurologia Praktyczna* 2008; 8: 6-11.
32. Gonsette R.: Combination therapy for multiple sclerosis. *Int. MS J.* 2004, 11: 11-21.
33. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I. i wsp.: Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1390-1395.
34. Pozzilli C., Borriello G.: Possible strategies to reduce interferon-beta antibody formation: concomitant treatment with steroids. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9 supl. 2: 223.
35. Ebers G., Heigenhauser L., Daumer M. i wsp.: Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008; 71: 624-631.

## Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.