

Oczekiwania i potrzeby chorych w zakresie leczenia stwardnienia rozsianego a wyniki badania BENEFIT 11

Expectations and needs of patients concerning the treatment of multiple sclerosis and the results of the BENEFIT 11 study

Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki, Instytut Psychologii, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin, Polska
Adres do korespondencji: Prof. Andrzej Potemkowski, ul. Krakowska 71-79, 71-017 Szczecin, tel.: +48 602 658 482, e-mail: andrzej.potemkowski@wp.pl

Streszczenie

Oczekiwania i potrzeby chorych związane z leczeniem stwardnienia rozsianego odnoszą się do poprawy szans na realizację założonych celów życiowych. Współczesny pacjent ma coraz więcej informacji na temat wskazań do stosowania poszczególnych preparatów. Dlatego wnioski z podsumowań wyników badania BENEFIT, a zwłaszcza ostatniej obserwacji – po 11 latach, przyniosły wiedzę mającą zasadnicze znaczenie dla chorych. Wykazano, że pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli terapię, wykazywali dłuższy czas konwersji do stwardnienia rozsianego – o 2,7 roku w porównaniu z grupą z odroczonym leczeniem. Wśród chorych wcześniej leczonych roczny wskaźnik rzutów był istotnie niższy, a czas do wystąpienia kolejnego rzutu – znamienne dłuższy. Jedynie 13,3% osób zrezygnowało z pracy bezpośrednio po rozpoznaniu stwardnienia rozsianego, a tylko 12,2% przeszło na rentę. Wyniki BENEFIT 11, zwłaszcza te odnoszące się do aktywności zawodowej, przekonują do jak najszybszego rozpoczęcia leczenia i są istotne szczególnie dla pacjentów, dla których praca stanowi wartość samą w sobie. Wynikająca z BENEFIT 11 wiedza o tym, że wczesne leczenie interferonem beta daje szansę na utrzymanie aktywności zawodowej, opóźnia konwersję z postaci rzutowo-remisyjnej do wtórnie przewlekłe postępującej i minimalizuje postęp niepełnosprawności, znacząco wpływa na przekonanie chorego do przestrzegania zaleceń i schematów leczenia, czyli sprzyja adherencji. Wiedza ta powinna być także podstawą komunikacji z osobami, u których dopiero zostanie zdiagnozowane stwardnienie rozsiane i które będą pytać o swoją przyszłość.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie, oczekiwania, potrzeby

Abstract

The expectations and needs of patients concerning the treatment of multiple sclerosis focus on the improvement of chances for the pursuit of their life goals. The contemporary patient has an increasing amount of information on the indications for the use of different medicines. Therefore, the conclusions derived from the BENEFIT study summarised results, especially those concerning the last follow-up – after 11 years, have generated knowledge of vital importance to the patients. It was demonstrated that the patients who started their therapy earlier had a longer time to conversion to multiple sclerosis – by 2.7 years compared to the group with postponed treatment. The annualised relapse rate was significantly lower and the time to the next relapse was significantly longer in patients who received treatment early. Only 13.3% of individuals left employment immediately after they were diagnosed with multiple sclerosis and only 12.2% went on disability pension. The results of the BENEFIT 11 study, especially those relating to professional activity, support the idea of starting the treatment as early as possible and are important particularly to those patients for whom work is a value in itself. The knowledge derived from the BENEFIT 11 study that early interferon beta treatment provides a chance for maintaining professional activity, delays the conversion from the relapsing-remitting multiple sclerosis to the secondary progressive form of the disease and minimises the progression of disability, significantly affects the patient's willingness to comply with the recommendations and treatment regimens, i.e. promotes patient adherence. This knowledge should also be the basis of communication with those individuals who will be diagnosed with multiple sclerosis and who will be asking questions about their future.

Key words: multiple sclerosis, therapy, expectations, needs

WPROWADZENIE

Gdy analizuje się możliwy wpływ leków na pacjenta ze stwardnieniem rozsianym (*multiple sclerosis*, MS), narzucają się dwa punkty widzenia. Pierwszym są cele stawiane przez lekarzy, wynikające z oceny obrazu choroby, które motywują do wyboru i rekomendowania danego leku, a drugim oczekiwania i potrzeby chorego, związane ze stosowaniem rekomendowanego leku, lecz odniesione do poprawy szans na realizację celów życiowych (Benbow i Koopman, 2003).

W większości badań klinicznych zwraca się uwagę na wpływ leków na naturalny przebieg MS, oceniany na podstawie postępu niepełnosprawności, ale też na aspekty niewiele mówiące chorym, przede wszystkim obraz zmian w tomografii rezonansu magnetycznego mózgowia (*nuclear magnetic resonance*, NMR), w tym: stopień zaniku mózgu, skumulowaną liczbę nowych aktywnych ognisk, nowych lub powiększonych ognisk T2-zależnych, zmiany objętości ognisk T2-zależnych. Kolejnym badanym parametrem jest poziom przeciwciał neutralizujących.

Zazwyczaj ocenia się też wskaźniki: NNT (*number needed to treat*) – mówiący, jakiej liczbie chorych trzeba podać lek, aby u jednego uzyskać zakładany efekt, oraz NNH (*number needed to harm*) – mówiący, jakiej liczbie chorych trzeba podać lek, aby u jednego wystąpiły działania niepożądane wymuszające przerwanie terapii (McQuay i Moore, 1997). Dane te nie są jednak zrozumiałe dla pacjentów śledzących postępy w medycynie.

Podczas omawiania leczenia z osobą cierpiącą na MS należy uwzględniać jej wiedzę o lekach, mechanizmach działania, objawach niepożądanych, a nawet wynikach badań klinicznych, do których chory – dzięki internetowi – ma obecnie łatwy dostęp (Haase *et al.*, 2013; Hay *et al.*, 2008).

POTRZEBY CHORYCH A WYBÓR LECZENIA W KONTEKŚCIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH MS

Piśmiennictwo praktycznie nie przynosi odpowiedzi na następujące pytania: Jakie są potrzeby chorych związane ze stosowaniem konkretnych leków w terapii MS? Czy pacjenci podejmujący leczenie kierują się celami krótko-, czy raczej długoterminowymi? Czy na motywację do leczenia bardziej wpływa chęć ukończenia studiów, czy może utrzymanie pracy? Czy ważniejsze jest szczęśliwe życie małżeńskie – bez rzutów i dzięki temu bez hospitalizacji, czy też spełnienie się w macierzyństwie lub ojcostwie bądź możliwie najdłuższe utrzymanie sprawności pozwalającej na pełną samodzielność? Ważne staje się zatem badanie potrzeb pacjentów, ale też ich opiekunów, jak w szeregu innych schorzeń neurologicznych (Bakas *et al.*, 2002; Deeken *et al.*, 2003; Pierce *et al.*, 2004).

Wyniki badań przeprowadzonych w Kanadzie pozwoliły stworzyć listę 10 kluczowych potrzeb osób chorych na MS i potwierdziły przypuszczenia badaczy, że zdecydowanie

przeważają potrzeby psychospołeczne – stąd wnioski dotyczące wpływu poszczególnych leków na długofalowe wyniki leczenia są dla pacjentów szczególnie ważne (Koopman, 2003; Koopman *et al.*, 2006). Najistotniejsza okazała się potrzeba „mieć poczucie wsparcia ze strony rodziny i przyjaciół”. Kolejne dwie miały już związek z leczeniem: „mieć pewność, że lekarze interesują się stanem chorego” i „mieć wsparcie lekarza rodzinnego”. Bardzo ważne były potrzeby związane z uzyskiwaniem informacji: „regularnie otrzymywać biuletyn przychodni stwardnienia rozsianego” (5. miejsce) i „otrzymywać biuletyny towarzystwa MS” (10. miejsce). Potrzeby, które uplasowały się na 7.–9. pozycji, również dotyczyły (bezpośrednio lub pośrednio) aspektów leczenia: „mieć pewność, że pracownicy przychodni MS interesują się stanem pacjenta”, „rozmawiać o przyszłości w odniesieniu do stanu obecnego” i „mieć pewność, że przychodnia MS zna obawy chorego” (Koopman *et al.*, 2006). Potrzeby opiekunów osób chorych okazały się w tej analizie zbliżone do potrzeb pacjentów.

Analiza potrzeb opiekunów wskazuje ponadto, że mogą oni oceniać wpływ leku na MS zwłaszcza w kontekście odroczenia konieczności opieki nad chorym: przygotowywania mu posiłków, przejęcia obowiązków domowych i pomocy w opiece nad dziećmi (Sato *et al.*, 1996).

Wyniki badań uwzględniających wymienione potrzeby, szczególnie w długim okresie obserwacji, przynoszą bardzo ważną wiedzę. Może ona być podstawą komunikacji z chorym dotyczącej leczenia i dostarcza mu danych potrzebnych do podjęcia decyzji. To istotne zwłaszcza dla tych pacjentów, którzy nadal sceptycznie odnoszą się do wpływu leków stosowanych w I i II linii leczenia na naturalny przebieg MS. Jedenastoletnia obserwacja z badania BENEFIT ma z powyższych względów szczególne znaczenie.

BENEFIT (BETAFERON®/BETASERON® IN NEWLY EMERGING MULTIPLE SCLEROSIS FOR INITIAL TREATMENT)

Badanie BENEFIT, rozpoczęte w 2006 roku, przechodziło przez kolejne etapy podsumowywania wyników – po 2, 3, 5, 8 i 11 latach obserwacji. Jest to jedno z trzech (obok CHAMPS-CHAMPIONS i ETOMS) podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo i randomizowanych badań oceniających interferon beta (IFN β) w leczeniu izolowanego zespołu klinicznego (*clinically isolated syndrome*, CIS) sugerującego MS. Badania różniły się dawką, sposobem i częstością podawania leku oraz czasem trwania.

Wnioski z **dwuletniej obserwacji** pozwoliły: 1) zidentyfikować populację osób z CIS z wysokim ryzykiem wczesnej aktywnej postaci MS (obecność w mózgowiu co najmniej dwóch ognisk niemych klinicznie, ale widocznych w NMR) oraz wyłonić pacjentów do terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, 2) wykazać skuteczność IFN β -1b w dawce 250 μ g – podawanego podskórnie co drugi dzień – w spowalnianiu aktywności MS (redukcja objętości ognisk T2) oraz 31-procentową redukcję

prawdopodobieństwa konwersji CIS do MS w porównaniu z 15% w grupie placebo, 3) udowodnić większą skuteczność terapii w grupie z jednym ogniskiem T2 (co oznacza, że leczenie immunomodulacyjne jest tym skuteczniejsze, im wcześniej zostanie podjęte), 4) zaobserwować dużą chęć (96%) kontynuowania udziału w badaniu w fazie otwartej przez kolejne 3 lata (Kappos *et al.*, 2006).

Dla chorych szczególnie ważne okazały się następujące obserwacje:

1. Prawdopodobieństwo rozwoju MS w ciągu 2 lat istotnie się zmniejszyło. W grupie placebo wynosiło 45%, a w grupie leczonych IFN β -1b – 28%, czyli terapia zredukowała ryzyko o 17%.
2. Leczenie opóźnia rozwój MS o niemal rok (363 dni). W grupie placebo MS rozpoznawano po 255 dniach, a w grupie leczonych interferonem – po 618.

W **obserwacji trzyletniej** postanowiono wziąć pod uwagę przede wszystkim czas konwersji CIS do MS, szczególnie ważną dla pacjentów potrzebę utrzymania pełnosprawności, czyli sześciomiesięczną progresję niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale) – czego nie analizowano w obserwacji dwuletniej, oraz wskaźnik FAMS-TOI (*functional assessment of multiple sclerosis trial outcomes index*). Celami drugorzędowymi były: ustalenie czasu do spełnienia kryteriów McDonald'a, ocena rocznego wskaźnika rzutów i ryzyka wystąpienia kolejnego rzutu, a także badanie stanu neurologicznego w skali MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) i jakości życia (EQ-5D) (Kappos *et al.*, 2007).

Stwierdzono, że w grupie wcześniej leczonej ryzyko rozwoju niepełnosprawności w ciągu 3 lat było o 40% mniejsze niż w grupie z leczeniem wdrożonym później, w której średnie wartości EDSS wykazywały – w niewielkim stopniu, ale jednak – tendencję wzrostową. U pacjentów wcześniej leczonych niesprawność w skali EDSS okazała się istotnie niższa. Przyniosło to chorym kolejną ważną informację: szybko rozpoczęte leczenie IFN β -1b redukuje ryzyko progresji niepełnosprawności.

Z innymi istotnymi potrzebami osób cierpiących na MS – „czuć się potrzebnymi i mieć wsparcie w utrzymywaniu kontroli nad swoim życiem” – wiążą się wnioski dotyczące jakości życia, która w grupie z opóźnionym leczeniem była gorsza niż w grupie leczonych od samego początku MS.

W **obserwacji pięcioletniej** porównano wpływ terapii w obu grupach: wczesnego i odroczonego leczenia. Analizowano czas konwersji CIS do MS i rozwój niepełnosprawności. W grupie wczesnego leczenia ryzyko konwersji wynosiło 46%, a w grupie odroczonego leczenia – 57%. Co szczególnie ważne dla chorych, w obu grupach nie zmieniła się jakość życia. Po 5 latach obserwacji w grupie wczesnego leczenia rzuty występowały rzadziej, stwierdzono redukcję łącznej liczby ognisk nowych i aktywnych oraz poprawę funkcji poznawczych ocenianych testem PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), a niepełnosprawność zmniejszyła się nieznacznie w porównaniu z oceną początkową (Kappos *et al.*, 2009).

W **obserwacji ośmioletniej** ocenie poddano czas konwersji CIS do MS, roczny wskaźnik rzutów, progresję niepełnosprawności w skali i utrwaloną w porównaniu z badaniem wyjściowym oraz pozostałe parametry z analiz 3- i 5-letnich. W grupie wczesnego leczenia ryzyko konwersji do MS było niższe o 32,2% niż w grupie leczonej z opóźnieniem. Niepełnosprawność oscylowała wokół średniej 1,5 pkt (u 68,3% leczonych odnotowano poprawę, u 31,7% – pogorszenie). Jakość życia w obu grupach nadal była wysoka, a funkcje poznawcze się poprawiły. Co bardzo ważne z punktu widzenia chorego, który oczekuje stabilnych efektów terapii, u zdecydowanej większości (93,4%) nie zaszła potrzeba eskalacji leczenia. W podsumowaniu 8 lat obserwacji zwrócono uwagę na znaczące korzyści płynące z wczesnego leczenia IFN β -1b: mniejsze ryzyko konwersji do MS, niższy roczny wskaźnik rzutów i wydłużenie czasu do wystąpienia kolejnego rzutu choroby w porównaniu z grupą, która terapię rozpoczęła później (Edan *et al.*, 2014).

WYNIKI BADANIA BENEFIT PO 11 LATACH OBSERWACJI

Wyniki 11-letniej obserwacji pacjentów w badaniu klinicznym BENEFIT przedstawiono w 2014 roku w trakcie wspólnego kongresu ACTRIMS-ECTRIMS w Bostonie oraz w 2015 roku na 67. Kongresie Amerykańskiej Akademii Neurologii w Waszyngtonie (Edan *et al.*, 2015; Kappos *et al.*, 2014).

Spośród 468 osób, które w 2006 roku włączono do badania, w roku 2014 pod obserwacją pozostawało 167 chorych z wczesnym leczeniem i 111 z odroczonego leczeniem IFN β -1b. Wykazano, że pacjenci, którzy terapię rozpoczęli wcześniej, nadal wykazywali dłuższy czas konwersji do MS. Wyniósł on 5,5 roku, o 2,7 roku więcej niż w grupie z odroczonego leczeniem. U osób wcześniej leczonych roczny wskaźnik rzutów okazał się istotnie niższy, a czas do wystąpienia kolejnego rzutu – znamienne dłuższy.

Kiedy analizuje się wyniki z punktu widzenia chorych, można skonstatować, że jedno z ich najważniejszych oczekiwań – żeby niepełnosprawność nie narastała i żeby jak najdłużej pozostać sprawnym – zostało spełnione. W trakcie 11 lat obserwacji niepełnosprawność niewiele się zmieniła i pozostawała na niskim poziomie, z medianą 2 w skali EDSS i zmianą w stosunku do wartości wyjściowej na poziomie 0,5. Wynik poniżej 3 stwierdzono u 69,8% badanych, czyli chorzy ci nadal byli sprawni bądź wykazywali tylko niewielką niepełnosprawność, a u 47,1% utrzymywał się stan z badania wyjściowego. Istotną rokowniczo konwersję do wtórnie postępującej postaci MS stwierdzono u 5,9% osób. W grupie z wczesnym leczeniem ocena funkcji poznawczych wykazała wyższą sprawność niż w grupie z leczeniem odroczonego.

Badanie BENEFIT przyniosło też wiedzę o wpływie leczenia na aktywność zawodową, bardzo ważną dla chorych. Odsetek pacjentów pracujących niewiele się zmniejszył:

z 81,3% w grupie z CIS do 73,4% po 11 latach od rozpoczęcia leczenia. Wiele badań wskazuje na duże obawy chorych związane z utratą pracy wskutek absencji chorobowej. Praca zmniejsza bowiem poziom stresu osób cierpiących na MS i poprawia ogólną jakość życia (Roessler *et al.*, 2004). W badaniu BENEFIT 64% pacjentów nie korzystało ze zwolnień lekarskich, a jedynie 19,4% ograniczyło czas pracy z powodu narastającej niepełnosprawności.

Zjawiskiem obserwowanym w wielu krajach – a zarazem trudnym do wyjaśnienia – jest rezygnacja chorych z aktywności zawodowej jeszcze przed powstaniem objawów uniemożliwiających pracę. W jednym z badań stwierdzono, że spośród pracujących pacjentów aż 75% dobrowolnie zrezygnowało z aktywności zawodowej (Roessler *et al.*, 2002). W badaniu BENEFIT 11 jedynie 13,3% uczestników odeszło z pracy bezpośrednio po rozpoznaniu MS, a 12,2% zdecydowało się na rentę. Choroba niewątpliwie spowalnia, a w wielu przypadkach kończy karierę zawodową. Szacuje się, że 15 lat po diagnozie zaledwie 20–30% Amerykanów z MS nadal pracuje (Fraser *et al.*, 2002). Wyniki BENEFIT 11 odnoszące się do aktywności zawodowej przekonują do jak najwcześniejszego rozpoczęcia leczenia i stanowią ważną informację szczególnie dla tych chorych, dla których praca stanowi wartość samą w sobie. Do najczęściej wskazywanych przyczyn rezygnacji z pracy należą poczucie zmęczenia oraz stopień niepełnosprawności, związany przede wszystkim z zaburzeniami chodu (Larocca *et al.*, 1985; Rumrill, 2006).

W badaniu BENEFIT 11 u 68,7% chorych nie stwierdzono cech depresji, a u 46,3% – objawów przewlekłego zmęczenia. Jakość życia chorych na MS warunkowana jest stanem fizycznym, ale i psychicznym. Istotnie obniżają jakość życia: depresja, zmiany w zachowaniu, zaburzenia poznawcze, poczucie braku wsparcia, ból, uzależnienie od innych, mała dostępność pomocy medycznej. Za umiarkowanie ważne dla jakości życia uznaje się poczucie zmęczenia, lęk, znaczną progresję objawów, niską samoocenę, a za najmniej istotne – długi czas trwania choroby, same objawy neurologiczne, utratę pracy, typ przebiegu MS i znajomość zmian w NMR (Miltenburger i Kobelt, 2002). Obserwacje te mogą pomóc w zrozumieniu wyników badania BENEFIT 11 dotyczących jakości życia chorych, która w ciągu 11 lat obserwacji była stabilna bądź niewiele się obniżyła; badanie NMR mózgowia nie wykazywało istotnych różnic między grupami.

PODSUMOWANIE

Oczekiwania i potrzeby pacjenta związane z leczeniem MS odnoszą się do poprawy szans na realizację założonych celów życiowych. Współczesny chory ma coraz większą wiedzę na temat wskazań do stosowania poszczególnych preparatów. Dlatego z kolejnych podsumowań wyników badania BENEFIT, a zwłaszcza ostatniej obserwacji – po 11 latach, wynikają tak ważne wnioski. Wyniki pozwalają odpowiedzieć na jedne z ważniejszych pytań pacjentów:

czy warto jak najwcześniej rozpocząć leczenie i co ono przyniesie po wielu latach uciążliwego (w ocenie chorych) stosowania.

Wiedza o tym, że terapia daje szansę na utrzymanie pracy, opóźnienie konwersji postaci rzutowo-remisyjnej do wtórnie przewlekłe postępującej i minimalizowanie postępu niepełnosprawności, ma dla chorych zasadnicze znaczenie. Nie pozostaje bez wpływu na adherencję, przestrzeganie zaleceń i schematów leczenia. Powinna zatem być podstawą komunikacji z pacjentami, u których w przyszłości zostanie zdiagnozowane MS.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bakas T, Austin JK, Okonkwo KF *et al.*: Needs, concerns, strategies, and advice of stroke caregivers the first 6 months after discharge. *J Neurosci Nurs* 2002; 34: 242–251.
- Benbow CL, Koopman WJ: Clinic-based needs assessment of individuals with multiple sclerosis and significant others: implications for program planning – psychological needs. *Rehabil Nurs* 2003; 28: 109–116.
- Deeken JF, Taylor KL, Mangan P *et al.*: Care for the caregivers: a review of self-report instruments developed to measure the burden, needs, and quality of life of informal caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 922–953.
- Edan G, Freedman M, Montalban X *et al.*: Long-term impact of early MS treatment with interferon beta-1b (IFNβ-1b): clinical, MRI, employment and patient-reported outcomes (PROs) at the 11-year follow-up of BENEFIT (BENEFIT 11). Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; April 18–25, 2015; Washington, DC. Available from: http://www.neurology.org/content/84/14_Supplement/P7.012.short?rss=1.
- Edan G, Kappos L, Montalban X *et al.*: Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.
- Fraser RT, Clemmons DC, Bennett F: Multiple Sclerosis: Psychosocial and Vocational Interventions. Demos Medical Publishing, New York 2002.
- Haase R, Schultheiss T, Kempcke R *et al.*: Modern communication technology skills of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1240–1241.
- Hay MC, Strathmann C, Lieber E *et al.*: Why patients go online: multiple sclerosis, the internet, and physician-patient communication. *Neurologist* 2008; 14: 374–381.
- Kappos L, Edan G, Freedman MS *et al.*: BENEFIT Study Group: Clinical outcomes in patients with CIS treated with interferon beta-1b: 11-year follow-up of BENEFIT. Presented at the ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MS Boston 2014. P7.012.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH *et al.*: 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.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH *et al.*: BENEFIT Study Group: Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.

Kappos L, Polman CH, Freedman MS *et al.*: Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.

Koopman W: Needs assessment of persons with multiple sclerosis and significant others: using the literature review and focus groups for preliminary survey questionnaire development. *Axone* 2003; 24: 10–15.

Koopman WJ, Benbow CL, Vandervoort M: Top 10 needs of people with multiple sclerosis and their significant others. *J Neurosci Nurs* 2006; 38: 369–373.

Larocca N, Kalb R, Scheinberg L *et al.*: Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis. *J Chronic Dis* 1985; 38: 203–210.

McQuay HJ, Moore AR: Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126: 712–720.

Miltenburger C, Kobelt G: Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 272–275.

Pierce LL, Gordon M, Steiner V: Families dealing with stroke desire information about self-care needs. *Rehabil Nurs* 2004; 29: 14–17.

Roessler R, Rumrill P, Hennessey M: Employment Concerns of People with Multiple Sclerosis: Building a National Employment Agenda. Report Submitted to the National Multiple Sclerosis Society. Kent State University Center for Disability Studies, Kent, OH 2002.

Roessler RT, Rumrill PD, Fitzgerald SM: Predictors of employment status for people with multiple sclerosis. *Rehabil Couns Bull* 2004; 47: 96–103.

Rumrill P: Help to stay at work: vocational rehabilitation strategies for people with multiple sclerosis. *Mult Scler Foc* 2006; 7: 14–18.

Sato A, Ricks K, Watkins S: Needs of caregivers of clients with multiple sclerosis. *J Community Health Nurs* 1996; 13: 31–42.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC SA Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@neurologia.com.pl.