

# Wpływ terapii immunomodulującej z zastosowaniem INF- $\beta$ , GA i DMF na zahamowanie aktywności rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

Effect of immunomodulatory therapy using INF- $\beta$ , GA and DMF on inhibition of relapsing-remitting multiple sclerosis

**Katarzyna Gocyła-Dudar, Adam Stępień**

Klinika Neurologiczna CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

**Streszczenie.** Wstęp. Brak klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby, jakimi jest wskaźnik NEDA-3, jest coraz częściej stosowany w praktyce klinicznej jako cel leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Celem badania była ocena wpływu leków pierwszej linii na utrzymywanie się statusu NEDA-3 u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. Metody. Badaniem retrospektywnym objęto grupę 222 chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM leczonych lekami pierwszej linii w Poradni Stwardnienia Rozsianego przy Klinice Neurologicznej WIM w latach 2010–2017. Wyniki. U ponad połowy chorych nie odnotowano klinicznych ani radiologicznych oznak aktywności choroby w poszczególnych rocznych cyklach leczenia. Status NEDA-3 utrzymywał się u 37,26% pacjentów po 2 latach i 14,94% chorych po 5 latach leczenia. Brak prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym okazał się korzystnym czynnikiem prognostycznym, mającym wpływ na wydłużenie czasu utrzymywania się statusu NEDA-3 u leczonych chorych. Wnioski. Utrzymywanie się statusu NEDA-3 u chorych leczonych lekami pierwszej linii przez ponad 3 lata terapii jest rzadkie.

**Słowa kluczowe:** NEDA-3, stwardnienie rozsiane, leki pierwszej linii

**Abstract.** Background. The disease-free status defined in terms of NEDA-3 parameter is increasingly used in clinical practice as a treatment goal in the therapy of multiple sclerosis (MS). The aim of the study was to evaluate the effect of the first line drugs on the persistence of NEDA-3 status in patients with relapsing-remitting MS. Methods. A retrospective study included a group of 222 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with the first line drugs in the Multiple Sclerosis Center at the Neurological Department of the Military Medical Institute in 2010–2017. Results. In more than half of the patients, no clinical and radiological signs of disease activity were observed in the annual treatment cycles. NEDA-3 status was maintained in 37.26% of patients after two years and in 14.94% of patients after five years of treatment. The lack of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid proved to be a favorable prognostic factor affecting the prolongation of the duration of NEDA-3 status in the treated patients. Conclusions. The maintenance of NEDA-3 status in patients treated with the first line drugs for over 3 years of therapy is rare.

**Key words:** first line drugs, multiple sclerosis, NEDA-3

Nadesłano: 13.05.2019. Przyjęto do druku: 13.12.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2020; 98 (1): 9–15

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**

lek. Katarzyna Gocyła-Dudar  
Klinika Neurologiczna CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
tel. +48 261 816 654  
e-mail: kgocyladudar@wim.mil.pl

## Wstęp

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym. Najczęściej przebiega pod postacią rzutów i remisji. Celem leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) jest zmniejszenie liczby rzutów, opóźnienie postępu niepełnosprawności i poprawa jakości życia chorych. Do leków pierwszej linii u chorych z RRMS zaliczają się: interferon- $\beta$  1a/1b (INF- $\beta$ ), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF) oraz teryflunomid. Wskaźnik NEDA (*no evidence of disease activity* – brak oznak aktywności choroby) jest wprowadzonym do praktyki klinicznej pojęciem mającym pomóc w ocenie skuteczności leczenia chorych z RRMS [1].

NEDA jest pojęciem złożonym z kilku parametrów. Najczęściej stosowany jest wskaźnik NEDA-3, który obejmuje: roczny brak rzutów, brak progresji niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala niepełnosprawności Kurtzkiego) oraz brak progresji zmian w obrazach rezonansu magnetycznego (MRI). Stosowane są również inne definicje NEDA, w tym pojęcie NEDA-2, które obejmuje jedynie wykładniki kliniczne – rzuty oraz progresję niepełnosprawności, NEDA-4, który obok wyżej wymienionych parametrów obejmuje także wskaźnik zaniku mózgu oceniany w MRI głowy, oraz NEDA-5, w którym oceniane jest stężenie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Osiągnięcie celu, jakim jest całkowite wygaszenie aktywności SM, jest bardzo atrakcyjne i może być użytecznym pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach klinicznych oceniających skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying therapie* – DMT) [2]. Przeprowadzone dotychczas badania kohortowe pokazały, iż NEDA nie utrzymuje się w czasie mimo stosowania różnych leków. W przedstawionym badaniu poddano ocenie utrzymywanie się wskaźnika NEDA-3 w grupie chorych z postacią rzutowo-remisyjną SM, leczonych preparatami pierwszej linii.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu leczenia immunomodulującego lekami pierwszej linii w programie na utrzymywanie się braku oznak aktywności choroby w polskiej populacji chorych z RRMS.

## Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto grupę 222 dorosłych osób (kobiet i mężczyzn) z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią SM, pozostających pod opieką Poradni Stwardnienia Rozsianego przy Klinice Neurologicznej

WIM w latach 2010–2017 i leczonych immunomodulującymi lekami pierwszej linii zgodnie z dostępnym aktualnym programem leczenia stwardnienia rozsianego ministra zdrowia. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej SM ustalano zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r. Kryteria włączenia do badania obejmowały dostępność kompletnych danych klinicznych przed rozpoczęciem leczenia, w tym oznaczenie prązków oligoklonalnych typu 2 w płynie mózgowo-rdzeniowym przy ustaleniu rozpoznania RRMS, wykonanie badania rezonansu magnetycznego głowy z podaniem kontrastu przed rozpoczęciem leczenia (wynik badania MR głowy z kontrastem nie starszy niż 60 dni przed rozpoczęciem leczenia), EDSS przy rozpoczynaniu leczenia  $\leq 5$ , minimum jeden pełny rok leczenia lekami pierwszej linii, dostępność wyniku badania MR głowy z kontrastem po każdym pełnym rocznym cyklu leczenia. Kryteriami wykluczenia przed badaniem lub w jego trakcie były inne niż rzutowo-remisyjna postać choroby, ciąża lub planowanie ciąży, stosowane kiedykolwiek leczenie immunosupresyjne, leczenie lekiem o dużej aktywności, tzw. preparatem drugiej linii, stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS  $> 5,0$  w trakcie remisji, zdekompensowana niewydolność wątroby oraz inne przeciwwskazania do kontynuacji leczenia wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego leku. Oceny stanu klinicznego i przebiegu SM dokonywano podczas pierwszej wizyty przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego, a następnie na wizytach kontrolnych w trakcie leczenia co 3 miesiące. Podczas każdej wizyty chorzy poddawani byli dokładnej ocenie neurologicznej z określeniem poziomu niepełnosprawności w skali EDSS i pobierano im krew obwodową do oznaczeń biochemicznych oraz morfologicznych. Po każdym roku terapii poza oceną kliniczną i badaniami laboratoryjnymi wykonywano również kontrolne badanie MRI głowy z kontrastem oraz oceniano skuteczność leczenia. Neurolog prowadzący podejmował następnie decyzję o kontynuacji leczenia lub ewentualnej zmianie na inny lek z pierwszej linii (INF- $\beta$ , GA, DMF), zgodnie z szczegółowo określonymi kryteriami w programie lekowym ministra zdrowia.

## Definicje wskaźników

Przebieg choroby określono zgodnie z klasyfikacją Lublina i Reingolda z 1996 r. Za obecność prązków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym przyjęto stwierdzenie co najmniej dwóch pasm oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym przy jednoczesnym ich braku w osoczu.

Rzut choroby został zdefiniowany jako pojawienie się nowych objawów neurologicznych lub nasilenie już istniejących objawów zgłoszonych przez pacjenta albo obiektywnie zaobserwowanych na wizycie, typowych dla ostrego zdarzenia demielinizacji, o czasie trwania co najmniej 24 godziny, po wykluczeniu podwyższonej

temperatury ciała lub infekcji. Od poprzedniego rzutu choroby upłynęło co najmniej 30 dni. Za przejście w postać wtórnie postępującą uznano trwałe pogorszenie niesprawności neurologicznej ze wzrostem w skali EDSS o co najmniej 1 punkt i czasem trwania minimum 12 miesięcy, niezwiązane z aktywnością rzutową choroby.

Wynik corocznego badania rezonansu magnetycznego głowy określany był jako „bez pogorszenia” (MRI-NEDA), jeśli w badaniu MRI głowy z kontrastem nie stwierdzono nowych plak, powiększenia starych plak ani plak wzmacniających się po podaniu kontrastu. Brak klinicznych oznak aktywności choroby zdefiniowany był zgodnie z definicją NEDA-2 i obejmował następujące parametry: nieobecność rzutów i brak postępu niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS. Wskaźnik NEDA-3 dodatkowo obejmował brak progresji zmian w obrazach MRI głowy (nieobecność nowych/powiększających się zmian w sekwencjach T<sub>2</sub>-zależnych oraz brak zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu). Wskaźniki NEDA-2, NEDA-3 i MRI-NEDA wyliczono po każdym rocznym cyklu leczenia w poszczególnych pięciu latach obserwacji. Analizowano ponadto utrzymywanie się statusu NEDA-2, NEDA-3 oraz MRI-NEDA w kolejnych latach leczenia.

Za brak skuteczności leczenia wymagający zmiany na terapię preparatami drugiej linii przyjęto zgodnie z programem lekowym wystąpienie łącznie co najmniej 2 rzutów umiarkowanych (wzrost w skali EDSS o 1–2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w co najmniej czterech układach) lub 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego, tj. >2 pkt) oraz pojawienie się więcej niż jednej nowej zmiany wzmacniającej się po podaniu kontrastu w badaniu MRI głowy lub pojawienie się co najmniej 3 nowych zmian w sekwencji T<sub>2</sub> MRI głowy. Za częściową nieskuteczność leczenia uznano przypadki, w których wystąpiło jedno z kryteriów nieskuteczności leczenia wymienionych powyżej. W razie częściowej nieskuteczności leczenia dopuszczono zamianę preparatów w ramach pierwszej linii.

## Analiza statystyczna

Charakterystyka grupy badanej była analizowana z użyciem metod statystyki opisowej. Czas do wystąpienia braku NEDA analizowano metodą Kaplana-Meiera, a wyniki NEDA-2 oraz NEDA-3 porównywano testem LogRank. Czynniki prognostyczne czasu do wystąpienia braku NEDA-2 oraz NEDA-3 analizowano za pomocą regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, wieloczynnikowo. Wyniki analiz przedstawiono w tabelach statystyk opisowych, w tabelach licznosci oraz na wykresach. Za istotne uznano prawdopodobieństwo testowe na poziomie  $p < 0,05$ . Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat wersja 1.6.6.202.

## Wyniki

Badaniem objęto 222 chorych z RRMS leczonych immunomodulującymi lekami pierwszej linii. Kobiety stanowiły 72,23% chorych (159/222). Stosunek kobiet do mężczyzn w badanej grupie wyniósł 2,5:1. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 34 lata (przedział 18–58). Średni czas obserwacji chorych wyniósł 48,4 ± 15,7 miesiąca. W tabeli 1. przedstawiono szczegółową charakterystykę badanej grupy przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego.

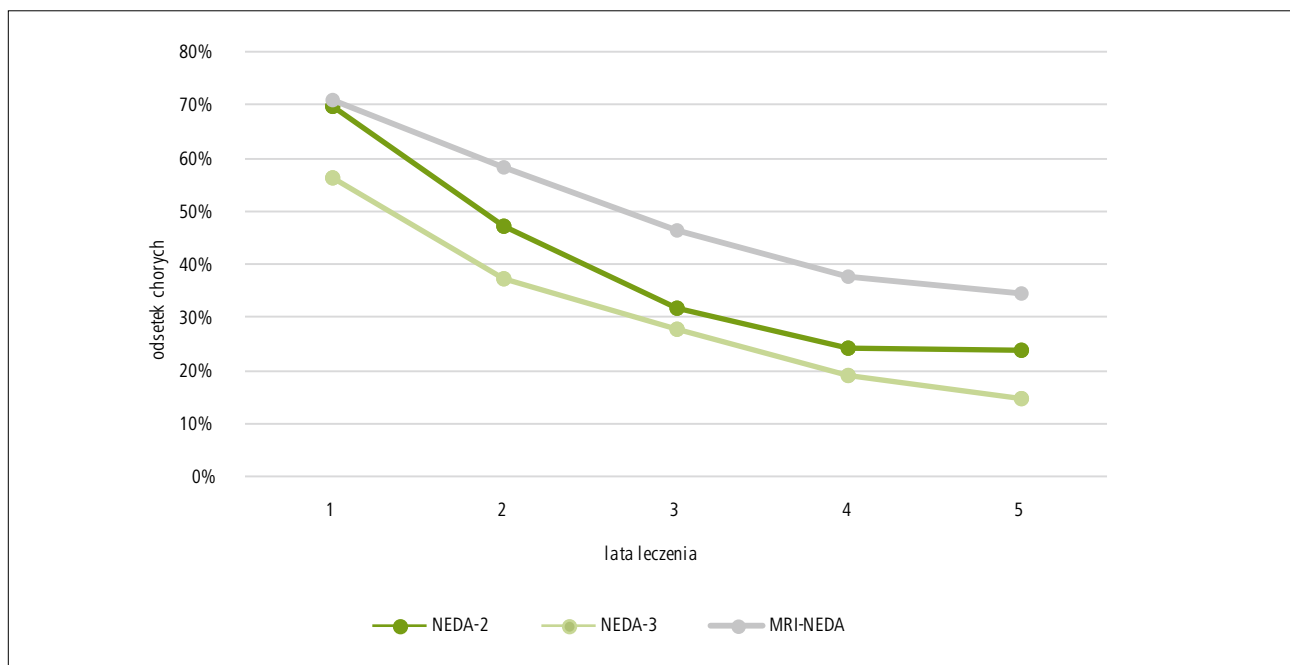
Odsetek chorych z brakiem klinicznych oznak aktywności choroby (status NEDA-2) po każdym rocznym cyklu leczenia utrzymywał się na podobnym poziomie w poszczególnych latach i wyniósł 69,82% leczonych w pierwszym roku terapii immunomodulującej, 69,81% pacjentów w drugim roku leczenia oraz 69,23% chorych w piątym roku leczenia. Najniższy wynik zanotowano w czwartym roku leczenia – 58,44%. Odsetek pacjentów z brakiem klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby (status NEDA-3) wyniósł 56,31% w pierwszym roku leczenia, 58,96% w drugim roku oraz 65,89% w piątym roku leczenia. Zaobserwowano zwiększenie odsetka chorych z brakiem radiologicznych oznak

**Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego**  
**Table 1. Baseline characteristics of study group before immunomodulatory treatment**

	mediana	zakres
wiek w momencie rozpoznania choroby	31,5	16–57
wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	34	18–58
rzutowość w ostatnich 2 latach przed rozpoczęciem leczenia	2	0–5
poziom niepełnosprawności w skali EDSS	1,5	0–5
obecność zmian aktywnych w MRI głowy przed leczeniem (N,%)	147/222	66,2%

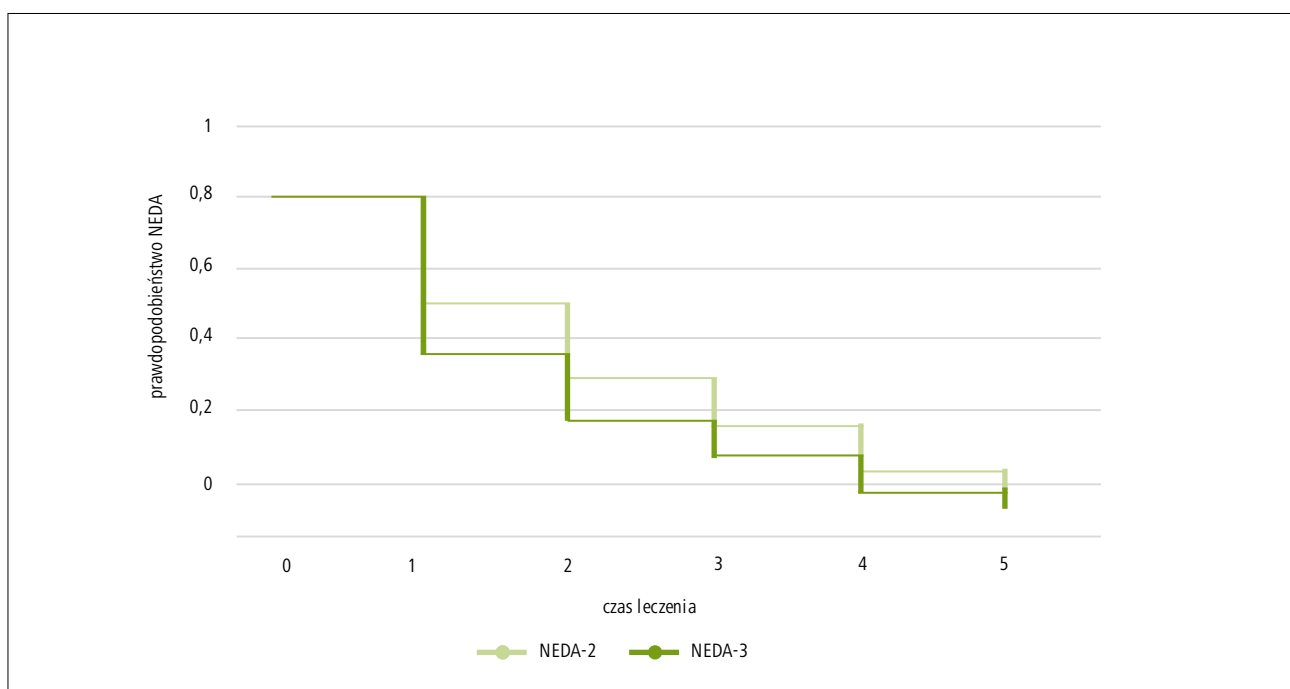
**Tabela 2. Odsetek chorych z brakiem oznak aktywności choroby w poszczególnych latach leczenia immunomodulującego**  
**Table 2. Percentage of patients with no signs of disease activity in particular years of immunomodulatory treatment**

lata	NEDA-2	NEDA-3	MRI-NEDA
1	69,82%	56,31%	71,15%
2	69,81%	58,96%	75,44%
3	69,89%	64,77%	76,84%
4	58,44%	55,22%	74,58%
5	69,23%	65,89%	79,58%



**Rycina 1.** Utrzymywanie się statusu NEDA-2, NEDA-3 oraz MRI-NEDA w czasie

**Figure 1.** Persistence of NEDA-2, NEDA-3 and MRI-NEDA status in time



**Rycina 2.** Prawdopodobieństwo NEDA-2 oraz NEDA-3 w czasie

**Figure 2.** Probability of NEDA-2 and NEDA-3 in time

aktywności choroby z 71,15% w pierwszym roku leczenia do 79,58% w piątym roku leczenia. W tabeli 2. przedstawiono odsetek chorych z brakiem oznak aktywności choroby w poszczególnych latach leczenia z podziałem na status NEDA-2, NEDA-3 oraz MRI-NEDA.

Na rycinie 1. przedstawiono utrzymywanie się statusu NEDA-2, NEDA-3 i MRI-NEDA w kolejnych latach leczenia immunomodulującego. Po dwóch latach leczenia u nieco mniej niż połowy badanych (47,3%) stwierdzono utrzymywanie się wskaźnika NEDA-2. Brak klinicznych oznak aktywności SM odnotowano u 23,85% chorych w trakcie pełnego 5-letniego okresu leczenia. Brak klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby (status NEDA-3) utrzymywał się u 37,26% chorych po pierwszych dwóch latach leczenia i tylko u 14,94% pacjentów po pięciu latach leczenia immunomodulującego. Utrzymywanie się braku radiologicznych oznak aktywności choroby (status MRI-NEDA) odnotowano u 58,33% pacjentów po dwóch latach leczenia oraz 23,94% chorych po pięciu latach leczenia.

Na podstawie analizy przeżycia Kaplana-Meiera stwierdzono wysoce istotną ( $p < 0,01$ ) różnicę czasu do wystąpienia NEDA-3 oraz NEDA-2 (ryc. 2.). W przypadku NEDA-3 szanse na wystąpienie braku oznak aktywności klinicznej i radiologicznej choroby w czasie malały szybciej niż w przypadku NEDA-2. W kolejnych latach terapii immunomodulującej różnica pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia NEDA-2 oraz NEDA-3 niweluje się i po 5 latach leczenia poziomy obu wskaźników NEDA są podobne.

W tabeli 3. przedstawiono wpływ analizowanych parametrów na czas do wystąpienia braku NEDA-3 przy zastosowaniu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. W modelu uwzględniającym jednocześnie wszystkie badane predyktory jedynie obecność prążków oligoklonalnych okazała się czynnikiem istotnie skracającym czas do pojawienia się oznak aktywności choroby. Ani czynniki demograficzne, ani kliniczne, tj. poziom niepełnosprawności chorych oraz rzutowość przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego, nie miały wpływu na status NEDA-3 w czasie.

## Omówienie

Wraz z coraz większą liczbą opcji terapeutycznych rzutowo-remisyjnej postaci SM wydaje się, że brak oznak aktywności klinicznej i radiologicznej choroby, jakim jest wskaźnik NEDA-3, powinien być celem terapeutycznym w codziennej praktyce neurologów opiekujących się chorymi na SM. Większość dostępnych danych o utrzymywaniu się braku klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby pochodzi z analizy *post hoc* randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem dostępnych DMT. Stosunkowo niewiele jest prac, które

**Tabela 3. Czynniki prognostyczne czasu do wystąpienia braku NEDA-3. Regresja proporcjonalnego hazardu Coxa.**

**Table 3. Prognostic factors of time until NEDA-3 failure. Cox proportional hazard regression.**

	wartość p	hazard ratio	95% CI	+95% CI
pleć	0,7994	0,9583	0,6898	1,3313
wiek w momencie rozpoznania SM	0,9906	1,0003	0,9582	1,0442
wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	0,9334	0,9981	0,9547	1,0435
prążki oligoklonalne	0,0198	1,5265	1,0696	2,1786
EDSS przed leczeniem	0,5163	1,0519	0,9028	1,2257
rzutowość w ostatnim roku przed leczeniem	0,8850	1,0177	0,8026	1,2905
rzutowość w ostatnich dwóch latach przed leczeniem	0,9623	1,0054	0,8032	1,2585

pokazują rzeczywiste dane z populacji wszystkich chorych leczonych w ośrodkach zajmujących się SM.

W tej analizie grupy chorych z RRMS leczonych lekami pierwszej linii w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej odsetek badanych z NEDA-2 wyniósł około 70% po każdym rocznym cyklu terapeutycznym, poza wynikiem po czwartym roku leczenia, gdzie wskaźnik NEDA-2 był niższy i wyniósł 58,44%. U ponad 70% chorych nie obserwowano pogorszenia w corocznych badaniach MRI głowy z kontrastem, a największy odsetek MRI-NEDA odnotowano po piątym roku leczenia – 79,58%. Brak klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby (status NEDA-3) utrzymywał się w granicach 55,22–65,89% w poszczególnych latach leczenia. Najwyższy wynik odnotowano po piątym roku terapii modyfikującej przebieg choroby.

Przedstawione dane procentowe corocznych wskaźników odpowiadają udowodnionej dawno skuteczności leków pierwszej linii w redukcji rocznego wskaźnika rzutów i postępu niepełnosprawności chorych, a także w poprawie obrazów MRI [3]. Uzyskane przez nas wyniki pokazują, że korzyści ze stosowania leków pierwszej linii u chorych z RRMS w odniesieniu do radiologicznych oznak aktywności choroby zwiększają się z czasem, co w pewnym stopniu wynika z tego, iż korzystny efekt terapeutyczny w przypadku terapii immunomodulującej można zaobserwować dopiero z opóźnieniem. U części chorych, u których po rocznym cyklu terapii stwierdzono nieskuteczność zastosowanego leczenia, dokonano zamiany preparatów w obrębie dostępnych leków pierwszej linii. Mimo modyfikacji terapii nie zaobserwowaliśmy

zwiększenia odsetka chorych z NEDA-2 po piątym roku w porównaniu z wynikiem po pierwszym roku leczenia.

Analizując utrzymywanie się braku oznak aktywności choroby w czasie, stwierdziliśmy, iż odsetek chorych z NEDA-3 wynosił 56,31% po pierwszym roku leczenia, 37,26% po dwóch latach leczenia oraz tylko 14,94% po pięciu latach leczenia. W badaniu amerykańskim 93 pacjentów z RRMS odsetek chorych z NEDA-3 wyniósł 63% w pierwszym roku, 38% w drugim roku, 19% w piątym roku leczenia oraz 12% po 10 latach leczenia [4]. W innym badaniu kohortowym odsetek chorych z NEDA-3 wyniósł 46% w pierwszym roku leczenia i tylko 7,9% po 7 latach leczenia [5]. W badaniu kohorty włoskiej tylko 9% chorych utrzymało status NEDA-3 po 10 latach leczenia [6]. W ostatnio opublikowanym badaniu niemieckim pacjentów z RRMS poddanych 3-letniej obserwacji odsetek chorych z NEDA-3 wyniósł 45% po pierwszym roku leczenia, 29% po drugim roku i 21% po trzecim roku [7]. Dane te pokazują, iż utrzymywanie się braku oznak klinicznych i radiologicznych u chorych z SM w kolejnych latach leczenia maleje. Bezpośrednie porównywanie wyników tych badań jest niemożliwe, choćby ze względu na różnice w częstotliwości stosowania konkretnych DMT, stosowania leków wysoce aktywnych tzw. drugiej linii oraz uwzględnieniu w niektórych badaniach chorych z izolowanym zespołem klinicznym (*clinically isolated syndrome* – CIS). Około połowa leczonej populacji chorych utrzyma status NEDA-3 po pierwszym roku leczenia immunomodulującego, u ponad 1/3 chorych nie odnotuje się oznak klinicznych i radiologicznych aktywności SM po dwóch latach stosowania DMT, a u nieco mniej niż 1/6 pacjentów status NEDA-3 będzie utrzymywał się przez 5 kolejnych lat leczenia immunomodulującego. Podobnie jak w badaniach innych autorów, długoterminowe utrzymywanie się statusu NEDA wydaje się trudne do oceny ze względu na tzw. efekt podłogi. Większości chorych nie udaje się utrzymać statusu NEDA-3 w ciągu pierwszych dwóch lat terapii [4]. Wykazano ponadto, że utrzymywanie się wskaźnika NEDA-3 jest bardzo uzależnione od częstotliwości wykonywania badań MRI głowy. Prawdopodobieństwo utrzymywania się statusu NEDA-3 w czasie maleje wraz z częstszą kontrolą aktywności choroby za pomocą badania MRI głowy [8].

W prezentowanym badaniu stwierdzono, iż w przypadku NEDA-3 istotnie szybciej obserwowano zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia braku oznak aktywności klinicznej i radiologicznej choroby w pierwszym roku leczenia niż w przypadku NEDA-2. W kolejnych latach terapii immunomodulującej różnica pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia NEDA-2 i NEDA-3 maleje, a po 5 latach leczenia obserwowano podobne szanse wystąpienia braku jakichkolwiek oznak aktywności choroby. Wynik taki być może odzwierciedla wczesną skuteczność zastosowania preparatów

pierwszej linii w odniesieniu do braku klinicznych oznak aktywności choroby oraz niepowodzenie tego rodzaju leczenia w ujęciu długoterminowym. Udowodniono, że brak oznak aktywności SM utrzymuje się dłużej, jeśli zastosuje się terapię o dużej skuteczności [9-11].

Zauważono, że status NEDA-3 w czasie u chorych poddanych leczeniu immunomodulującemu lekami pierwszej linii nie był związany ani z wiekiem, ani z poziomem niepełnosprawności mierzonym w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia, ani z rzutowością w ostatnim roku i w ostatnich dwóch latach przed zastosowaniem DMT. W naszej analizie jedynie brak obecności prązków oligoklonalnych potwierdzony w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego chorych miał wpływ na wydłużenie czasu, w którym nie stwierdzano klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby. Podobne wyniki uzyskali autorzy badania niemieckiego. Stwierdzili oni, że ani wiek, ani poziom niepełnosprawności chorych przed rozpoczęciem leczenia nie miały wpływu na status NEDA-3 po dwóch latach terapii. Huhn i wsp. wykazali jedynie, że brak klinicznych i radiologicznych oznak aktywności choroby zależny był od przebiegu choroby (zespół klinicznie izolowany vs rzutowo-remisyjna postać choroby) [7]. Natomiast wpływ obecności prązków oligoklonalnych na wskaźnik NEDA w prezentowanym badaniu zdaje się potwierdzać wyniki starszych analiz, iż obecność prązków oligoklonalnych sprzyja niekorzystnemu przebiegowi choroby [12].

W prezentowanym badaniu zdecydowana większość chorych była poddana terapii iniekcyjnej. Nie byliśmy w stanie osobno ocenić wpływu terapii doustnej pierwszej linii (teryflunomidu, fumaranu dimetylu) na utrzymywanie się statusu NEDA, ponieważ niewielu pacjentom przepisano te leki w okresie objętym badaniem.

Zaletą badania jest to, iż analiza opiera się na rzeczywistej populacji chorych leczonych immunomodulującymi lekami pierwszej linii w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Ograniczeniem jest natomiast retrospektywny charakter badania.

## Wnioski

Większości chorych z RRMS poddanych leczeniu immunomodulującym preparatami pierwszej linii nie udaje się utrzymać statusu NEDA-3 w ciągu pierwszych dwóch lat terapii. Utrzymywanie się NEDA-3 przez ponad 3 lata terapii tego typu lekami należy do rzadkości.

## Piśmiennictwo

1. Bevan CJ, Cree BAC. Disease activity free status: a new endpoint for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol*, 2014; 71: 269–270
2. Traboulsee A, Li DKB, Cascione M, et al. Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and

- no evidence of disease activity status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at year 1. *BMC Neurol*, 2018; 18 (1): 143
3. O'Connor P, Filippi M., Arnason B., et al. for the BEYOND study group: 250  $\mu$ g or 500  $\mu$ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicenter study. *Lancet Neurol*, 2009; 8 (10): 889–897
  4. Parks NE, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Population-based study of “no evident disease activity” in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018; 5: e495
  5. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 2014; 71: 269–270
  6. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Long term assessment of no evidence of disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2015; 85: 1722–1723
  7. Huhn K, Senger D, Ulz KS, et al. No evidence of disease activity status over 3 years in a real-world cohort of relapsing remitting MS patients in Germany. *Mult Scler Relat Disord*, 2019; 27: 133–138
  8. Coyle PK, Reder AT, Freedman MS, et al. Early MRI results and odds of attaining ‘no evidence of disease activity’ status in MS patients treated with interferon  $\beta$ -1a in the EVIDENCE study. *J Neurol Sci*, 2017; 379: 151–156
  9. Puthenparampil M, Cazzola C, Zywicki S, et al. NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018; 11: 1–9
  10. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler*, 2017; 23: 201–204
  11. Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol*, 2018; 265 (12): 2851–2860
  12. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych*, 1996; 60: 27–30