Uniwersytet Rzeszowski

Collegium Medicum, Wydział Medyczny

Stan neurologiczny pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulacyjne i eskalację terapii

lek. Małgorzata Popiel

Rozprawa na stopień doktora
w dyscyplinie nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek

Rzeszów 2026

Składam serdeczne podziękowania:

Pani prof. dr hab. n. med. Halinie Bartosik-Psujek – za motywowanie mnie do samodzielnej pracy naukowej oraz nieocenioną pomoc na każdym etapie tworzenia niniejszej rozprawy doktorskiej

Mojemu Mężowi i Dzieciom – za zrozumienie, cierpliwość i wsparcie

Moim Rodzicom – za niezachwianą wiarę we mnie

Spis treści

1. WSTĘP 9

1.1. Stwardnienie rozsiane 9

1.2. Fenotypy kliniczne stwardnienia rozsianego 10

1.3. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego 12

1.4. Metody leczenia stwardnienia rozsianego 19

1.5. Metody oceny odpowiedzi na leczenie immunomodulujące 27

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY 32

3. MATERIAŁ BADAWCZY I METODY 33

3.1. Charakterystyka grupy badanej 33

3.2. Metodyka 33

3.2.1. Przeprowadzone procedury 34

3.2.2. Badanie neurologiczne 36

3.2.3. Badanie tomografii rezonansu magnetycznego mózgowia 37

3.2.4. Metody analizy statystycznej danych 37

4. WYNIKI 39

4.1. Wyniki oceny grupy badanej przed rozpoczęciem leczenia 39

4.1.1. Statystyka opisowa grupy badanej dla zmiennych demograficznych i klinicznych 39

4.1.2. Wyniki oceny aktywności rzutowej przed rozpoczęciem leczenia 40

4.1.3. Wyniki oceny radiologicznej przed rozpoczęciem leczenia 40

4.1.3.1. MRI mózgowia 41

4.1.3.2. MRI rdzenia kręgowego 42

4.1.4. Wynik oceny wartości w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia 43

4.1.5. Rodzaj leku pierwszego wyboru 44

4.2. Ocena odpowiedzi na leczenie po 12 mies. terapii 45

4.2.1. Charakterystyka i podział grupy badanej po 12 mies. leczenia – w zależności od rodzaju aktywności klinicznej i radiologicznej 45
4.2.2. Rodzaj leku pierwszego wyboru w poszczególnych grupach 47
4.2.3. Ocena cech aktywności choroby w grupach badanych po 12 mies. 48
4.2.3.1. Wyniki oceny aktywności rzutowej w grupach po 12 mc 48
4.2.3.2. Wyniki oceny aktywności radiologicznej w grupach po 12 mies. 50
4.2.3.3 Wyniki oceny punktacji EDSS w grupach po 12 mies. 52
4.2.3.4. Zmiana w punktacji EDSS w grupach po 12 mies. 54
4.2.4. Ocena parametru NEDA-3 po 12 mies. leczenia 56
4.3. Ocena odpowiedzi na leczenie po kolejnych 48 mies. terapii 56
4.3.1. Wyniki oceny aktywności rzutowej w grupach po kolejnych 48 mies. 57
4.3.2. Wyniki oceny aktywności radiologicznej w grupach po kolejnych 48 mies. 60
4.3.3. Wyniki oceny punktacji EDSS w grupach po kolejnych 48 mies. 63
4.3.4 Wynik oceny zmiany punktacji EDSS w grupach po kolejnych 48 mies. .. 65
4.3.5. Wyniki oceny parametrów ARR, MRI oraz punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, IIa, IIb, IIc – porównanie 68
4.3.6. Wyniki oceny 6-mCDP po kolejnych 48 mies. 69
4.3.6.1 Ocena wystąpienia 6-m CDP w badanych grupach po kolejnych 48 mies. 69
4.3.6.2. Ocena czasu do wystąpienia 6-m CDP w poszczególnych grupach 70
4.4 Ocena zależności pomiędzy rodzajem aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia a ryzykiem wystąpienia 6-m CDP 75
4.4.1. Analiza czasu do osiągnięcia 6-mCDP z uwzględnieniem aktywności choroby – model Coxa 75
4.4.2. Zaawansowana analiza czasu do osiągnięcia 6-mCDP z uwzględnieniem aktywności choroby: rozszerzony model Coxa skorygowany o czynniki zakłócające 77
4.5. Zmiana leczenia w badanych grupach w ciągu kolejnych 48 miesięcy 80

4.6 Ocena parametru NEDA po 5 latach obserwacji 81
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW i DYSKUSJA 82
5.1. Omówienie grupy badanej 84
5.2. Omówienie odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia DMT 85
5.3. Omówienie odpowiedzi na leczenie po 5 latach obserwacji 87
5.4. Ocena wartości predykcyjnej wczesnej odpowiedzi na leczenie na aktywność choroby w ciągu kolejnych 4 lat. 89
5.5. Znaczenie pracy 94
5.6. Ograniczenia pracy 96
6. WNIOSKI 97
7. PIŚMIENNICTWO 98
STRESZCZENIE 122
WYKAZ TABEL I RYCIN 132
ZAŁĄCZNIK 1 136

Wykaz stosowanych skrótów

ARR – (ang. *annual relapse rate*) – roczny wskaźnik rzutów

BVL – (ang. *brain volume loss)* – utrata objętości mózgu

CIS – (ang. *clinically isolated syndrome*) – izolowany zespół kliniczny

CSF – (ang. *cerebrospinal fluid*) – płyn mózgowo-rdzeniowy

CVS – (ang. *central vein sign*) – objaw żyły centralnej

DIS – (ang. *dissemination in space*) – rozsianie w przestrzeni

DIT – (ang. *dissemination in time*) – rozsianie w czasie

DMT – (ang. *disease modifying therapy*) – leczenie modyfikujące przebieg choroby

EBV – wirus Epsteina i Barr

EDSS – (ang. *expanded disability status scale*) – rozszerzona skala niepełnosprawności

EMA – (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków

FDA – (ang. Food and Drug Administration) – Agencja Żywności i Leków

GFAP – (ang. *glial fibrillary acid protein)* – kwaśne białko włókienkowe

HET – (ang. *highly effective therapy*) – terapia o wysokiej skuteczności

HLA – (ang. *human leukocyte antigens*) – ludzki antygen leukocytarny

9HPT – (ang. *9-Hole Peg Test*) – pomiar czasu, w jakim badany włoży dziewięć patyczków w otwory i kolejno je wyjmie

IQR – (ang. *interquartile range*) – odstęp międzykwartylowy

kFLCs – (ang. *kappa-free-light-chains*) – wolne lekkie łańcuchy kappa

M – średnia

MAGNIMS – ang. *Magnetic Resonance Imaging in MS*

6-m CDP – sześciomiesięczny postęp niepełnosprawności

Md – mediana

MEDA – (ang. *minimal evidence of disease activity)*

MS – (ang. *multiple sclerosis*) – stwardnienie rozsiane

MHC – (ang. *major histocompatibility complex*) – główny układ zgodności tkankowej

MOG – (ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) – glikoproteina mieliny oligodendrocytów

MRS – (ang. *modifying Rio scale)* – zmodyfikowana skala Rio

MRI – (ang. *magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny

NEDA – (ang. *no evidence of disease activity)* – brak dowodów na aktywność choroby

NfL – (ang. *neurofilament light chain*) – łańcuchy lekkie neurofilamentów

OCT – (ang. *optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PRL – (ang. *paramagnetic rim lesion*) – zmiana z paramagnetycznym wzmocnieniem brzeżnym

PASAT – (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*) – test polegający na dodawaniu 2 kolejnych cyfr słyszanych co 3 sekundy

PIRA – (ang. *progression independent of relapse activity*) – progresja niezależna od aktywności rzutowej

PPMS – (ang. *primary progressive multiple sclerosis*) – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

PPV – (ang. *positive predictive value*) – dodatnia wartość predykcyjna

NPV – (ang. *negative predictive value*) – ujemna wartość predykcyjna

PRO – (ang. *patient-reported outcome)*

RAW – (ang.relapse-associated worsening) – pogorszenie zależne od rzutów

RES – (ang. *rapidly evolving severe*)

RIS – (ang. *radiologically isolated syndrome*) – izolowany zespół radiologiczny

RRMS – (ang. *relapsig-remitting multiple sclerosis*) – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

RS – (ang. *Rio Scale)*

SD – (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

S1P – (ang. *sphingosine-1-phosphate*) – sfingozyno-1-fosforan

SDMT – (ang. *Symbol Digit Modalities Test*) – test przyporządkowania symboli cyfrom

SMPT – system monitorowania programów terapeutycznych

SPMS – (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

T25FW – (ang. *Timed 25 Foot Walk*) – pomiar czasu w jakim pacjent przejdzie 25 stóp

TNF-alfa – (ang. *tumor necrosis factor-α*) – czynnik martwicy nowotworów alfa

VEP – (ang. *visual evoked potentials*) – potencjały wywołane wzrokowe

1. WSTĘP

1.1. Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane *(ang. multiple sclerosis,* MS*)* jest przewlekłą chorobą układu nerwowego o podłożu demielinizacyjnym i zapalnym, ze współistniejącym, postępującym równolegle procesem neurozwyrodnieniowym. Istota choroby to wieloogniskowe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które powoduje zróżnicowane objawy neurologiczne. Podstawę rozpoznania MS stanowi potwierdzenie wystąpienia wieloogniskowego i wieloczasowego deficytu neurologicznego, zazwyczaj poparte badaniami mózgu i rdzenia kręgowego metodą rezonansu magnetycznego i/lub badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Etiologia schorzenia nadal nie została całkowicie poznana [1,2,3]. Predyspozycje genetyczne, styl życia i czynniki środowiskowe, takie jak szerokość geograficzna, płeć żeńska, palenie tytoniu, niski poziom witaminy D, zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) czy otyłość w okresie dojrzewania, są uważane za czynniki ryzyka wystąpienia MS. Niektóre czynniki – palenie tytoniu, zakażenie EBV i otyłość – oddziałują z genami ryzyka HLA (*ang. human leukocyte antigens*), wskazując na szlak patogenetyczny obejmujący odporność nabytą. Wszystkie opisane czynniki ryzyka MS mogą wpływać na odporność adaptacyjną i/lub wrodzoną, która jest uważana za główny szlak modulowany przez allele ryzyka MS [4].

MS występuje najczęściej pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, częściej u kobiet i stanowi główną przyczynę nieurazowej niepełnosprawności u młodych dorosłych [5,6].

Szacunkowa liczba chorych na stwardnienie rozsiane na całym świecie wynosiła w 2013 roku około 2,3 miliona osób [7]. W 2020 roku szacowano, że wynosi ona 2,8 miliona, zaś globalny współczynnik chorobowości wynosił 36/100 000 populacji z wyraźną różnicą w poszczególnych regionach świata w zależności od szerokości geograficznej. Dane pokazują, że liczba osób ze stwardnieniem rozsianym na całym świecie wzrosła do 2,9 mln w 2023 roku [8,9]. W Polsce jest około 51 000 pacjentów, a częstość występowania wynosi około 134/100 000 mieszkańców [9,10,11].

Objawy neurologiczne są związane z lokalizacją zmian patologicznych w OUN i są to najczęściej: niedowłady kończyn (89%), zaburzenia czucia (87%), zaburzenia równowagi (82%), zaburzenia zwieraczy (71%), zmęczenie (51%), diplopia (51%), zaburzenia ostrości widzenia (49%), zaburzenia poznawcze (40–70%) [12].

1.2. Fenotypy kliniczne stwardnienia rozsianego

Przez długi okres opis fenotypów stwardnienia rozsianego opierał się na definicji z 1996 roku i obejmował 4 główne postacie choroby: rzutowo-remisyjną (*ang. relapsing-remitting multiple sclerosis,* RRMS), wtórnie postępującą (*ang. secondary progressive multiple sclerosis,* SPMS), pierwotnie postępującą (*ang. primary progressive multiple sclerosis,* PPMS) oraz postać postępująco-nawracającą (*ang. progressive relapsing,* PRMS) [13].

Klasyfikacja ta została zweryfikowana w 2013 roku i aktualnie przyjmujemy, że występują dwa fenotypy kliniczne choroby: przebiegający z rzutami oraz postępujący. W przebiegu z rzutami wyróżniono postać rzutowo-remisyjną i aktywny izolowany zespół kliniczny [14]. W postaci rzutowo-remisyjnej dodatkowo rozróżniono postacie aktywną i nieaktywną.

Aktywność choroby jest oceniana na podstawie rzutów choroby i/lub obecności nowych zmian w MRI (*ang. magnetic resonance imaging*) – wzmacniających się po podaniu kontrastu lub nowych/powiększających się zmian w sekwencji T2 [13,14].

Dodano również pojęcie aktywnego i nieaktywnego izolowanego zespołu klinicznego (*ang. active clinically isolated syndrome,* CIS) oraz izolowanego zespołu radiologicznego (*ang. radiologically isolated syndrome,* RIS) [14].

RRMS to najczęstsza postać stwardnienia rozsianego charakteryzująca się rzutami choroby oraz okresami stabilizacji klinicznej (remisji) między rzutami. Rzut to jednofazowy epizod kliniczny z objawami typowymi dla MS, odzwierciedlający ogniskowy lub wieloogniskowy zapalny incydent demielinizacyjny w OUN, rozwijający się ostro lub podostro, trwający co najmniej 24 godziny, któremu nie towarzyszy gorączka lub objawy infekcji, z ustąpieniem objawów lub bez. Remisja to okres stabilizacji klinicznej trwający co najmniej 4 tygodnie. We wczesnym okresie choroby RRMS dotyczy 85–90% pacjentów z MS [14,15,16].

U niektórych pacjentów choroba od początku rozwija się gwałtownie, z licznymi rzutami i aktywnym obrazem MRI. Postać ta została nazwana szybko rozwijającą się ciężką postacią SM (*ang. rapidly evolving severe,* RES).

Zgodnie z definicją programu lekowego NFZ, RES można rozpoznać, gdy w ciągu 12 miesięcy zostaną spełnione oba parametry:

- wystąpią co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia steroidami, powodujące niesprawność (wzrost punktacji EDSS o minimum 2 pkt w czasie rzutu),

– zostaną stwierdzone nowe zmiany w MRI (> 1 nowa zmiana wzmacniająca się po podaniu kontrastu lub > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 – w sumie nie mniej niż 9 zmian) [17].

CIS to pierwszy jednofazowy epizod kliniczny o podłożu demielinizacyjnym, który może sugerować wystąpienie MS. W jego przebiegu obserwuje się objawy neurologiczne odzwierciedlające jedno- lub wieloogniskowy proces zapalno-demielinizacyjny toczący się w obrębie OUN, trwający co najmniej 24 godziny bez towarzyszącej gorączki lub innych objawów infekcji [14,16,18,19].

Objawy CIS zależą od anatomicznej lokalizacji zmiany (lub zmian) patologicznych. Typowe objawy obejmują: jednostronne zapalenie nerwu wzrokowego, ogniskowy zespół nadnamiotowy, zespół móżdżkowy, objawy z pnia mózgu lub z rdzenia kręgowego (częściowe poprzeczne zapalenie rdzenia). Uważa się, że współczynnik konwersji CIS do klinicznie pewnego MS w ciągu 20 lat wynosi 80% [18].

RIS to stwierdzenie w badaniu MR ognisk demielinizacji istoty białej o rozmieszczeniu i morfologii typowej dla zmian w MS, spełniające kryteria rozsiania w przestrzeni odnośnie do lokalizacji, ale bez objawów klinicznych związanych z zapalną demielinizacją [20].

Aktualne kryteria rozpoznania RIS zostały ustalone w 2023 roku. Podtrzymują zasady z 2009 roku, ale umożliwiają rozpoznanie RIS również u pacjentów z jedną typową zmianą demielinizacyjną, jeśli dodatkowo stwierdzi się co najmniej dwa z poniższych warunków: zmiany w rdzeniu kręgowym, obecne prążki oligoklonalne IgG albo nowe zmiany T2 lub Gd+. U ok. 1/3 pacjentów z RIS rozwinie się postać RRMS w ciągu 5 lat, a u większości z nich w ciągu 10 lat. Ryzyko konwersji RIS w MS po 15 latach wynosi 72% [20,21].

W przebiegu postępującym MS wyodrębniono postać wtórnie postępującą i postać pierwotnie postępującą.

SPMS to postać charakteryzująca się występowaniem stopniowej, niezależnej od rzutów progresji niepełnosprawności po początkowym rzutowo-remitującym przebiegu choroby. W początkowej fazie SPMS mogą występować rzuty choroby. Po 6–10 latach przebiegu z rzutami SPMS stwierdza się u około 40% chorych [14,22].

PPMS dotyczy ok. 10–20% chorych z MS i charakteryzuje się występowaniem progresji niepełnosprawności od początku choroby, bez towarzyszących rzutów. Podstawowym warunkiem rozpoznania tej postaci jest wykazanie postępu niepełnosprawności w okresie minimum 12 miesięcy. Ponadto rozpoznanie PPMS

wymaga wykazania wieloogniskowości w badaniu MR mózgowia i/lub rdzenia oraz/lub obecności w PMR prążków oligoklonalnych, które nie występują w surowicy [16].

Zgodnie z klasyfikacją postaci postępujących MS wg Lublina i wsp. wyróżniamy postaci: aktywne z progresją, aktywne bez progresji, nieaktywne z progresją oraz nieaktywne bez progresji. Aktywność choroby ocenia się na podstawie rzutów choroby i/lub obecności nowych zmian w MRI (wzmacniających się po podaniu kontrastu lub nowych/powiększających się zmian w sekwencji T2), zaś progresję na podstawie pogarszania się stanu neurologicznego w określonym czasie, ocenianą co najmniej raz w roku [13,14].

Istnieją 2 modele opisujące rozwój progresji choroby: pogorszenie zależne od rzutów (*ang. relapse-associated worsening,* RAW) oraz progresja niezależna od aktywności rzutowej (*ang. progression independent of relapse activity,* PIRA). W postaci rzutowo-remisyjnej czynnikiem decydującym o postępie niepełnosprawności są zarówno PIRA, jak i RAW, zaś w postaciach postępujących dominującym czynnikiem jest PIRA. Choroba ma dynamiczny przebieg obejmujący rzuty RAW oraz PIRA, które mogą zmiennie dominować w różnych fazach choroby [23].

1.3. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego

Kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego uwzględniają fenotyp kliniczny choroby oraz łączą ocenę kliniczną z badaniami radiologicznymi i laboratoryjnymi.

Najistotniejsze znaczenie mają badania głowy i rdzenia kręgowego metodą rezonansu magnetycznego, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (*ang. cerebrospinal fluid,* CSF) oraz ocena nerwów wzrokowych.

Kryteria diagnostyczne dla MS zostały stworzone ponad 50 lat temu i ewoluowały poprzez kryteria Schumachera, Posera oraz kryteria McDonalda w 2001 roku, z kolejnymi rewizjami w latach 2005, 2010, 2017, 2024 [16,24,25].

Ich ewolucja odzwierciedla presję w kierunku jak najwcześniejszego ustalenia rozpoznania, a jednocześnie przypomina, że nie są doskonałe.

Według kryteriów McDonalda obowiązywały 4 główne zasady: należało stwierdzić u pacjenta objawowy zespół demielinizacyjny, obiektywne epizody neurologiczne i konieczne było stwierdzenie w oparciu o ocenę kliniczną lub za pomocą MRI rozprzestrzeniania się zmian w przestrzeni (DIS) oraz rozprzestrzenianie się zmian w czasie (DIT) (Tab.1).

Kryteria z 2017 roku pozwalały znacznie zwiększyć czułość rozpoznania i ustalić rozpoznanie MS przy pierwszym klinicznie jawnym epizodzie demielinizacji (CIS). Niemniej jednak w badaniach oceniających ich przydatność w przewidywaniu konwersji do klinicznie pewnego MS po pierwszym epizodzie demielinizacji swoistość kryteriów z 2017 roku była niższa niż kryteriów z 2010 roku [16,24].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania MS z 2010 i 2017 roku

	Kryteria McDonalda 2010 (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego)	**Kryteria McDonalda 2017 (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego)**	**Zmiany**
DIS	- ≥2 ogniska uszkodzenia OUN potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych LUB 1 ognisko uszkodzenia OUN potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych i 1 wcześniejszy rzut z zajęciem innego obszaru OUN na podstawie wiarygodnego wywiadu ALBO - ≥1ognisko uszkodzenia OUN na obrazach T2-zaleznych MRI w≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla MS (okołokomorowo, przykorowo, podnamiotowo, w rdzeniu kręgowym), należy wykluczyć zmiany objawowe u pacjentów z zajęciem pnia mózgu lub rdzenia kręgowego	- ≥2 ogniska uszkodzenia OUN potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych LUB 1 ognisko uszkodzenia OUN potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych i 1 wcześniejszy rzut z zajęciem innego obszaru OUN na podstawie wiarygodnego wywiadu ALBO - ≥1ognisko uszkodzenia OUN na obrazach T2-zaleznych MRI w≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla MS (okołokomorowo, przykorowo/korowo, podnamiotowo, w rdzeniu kręgowym)	- zmiany objawowe włącza się do ustalenia DIS (z wyjątkiem pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego) - zmiany korowe mogą być brane pod uwagę jako dowody spełnienia kryteriów MRI dla DIS

DIT	- ≥2 rzuty w odstępie≥1 miesiąca - równoczesne występowanie bezobjawowych zmian ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego w którymkolwiek okresie choroby ALBO - nowe ognisko uszkodzenia w obrazach T2-zależnych MRI i/lub wykazujące wzmocnienie kontrastowe po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI niezależnie, ile czasu upłynęło od poprzedniego badania	- 2 rzuty w odstępie≥1 miesiąca ALBO -równoczesne występowanie bezobjawowych zmian ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego w którymkolwiek okresie choroby ALBO - nowe ognisko uszkodzenia w obrazach T2-zależnych MRI i/lub wykazujące wzmocnienie kontrastowe po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI niezależnie, ile czasu upłynęło od poprzedniego badania ALBO - wykrycie swoistych dla płynu mózgowo-rdzeniowego prążków oligoklonalnych (jako substytut rozsiania w czasie)	- obecność prążków oligoklonalnych w PMR jest ekwiwalentem dla DIT przy braku spełnienia tego kryterium u pacjenta z CIS
Kryteria McDonalda postać pierwotnie postępująca			
	- postępowanie choroby przez rok (ustalone prospektywnie lub retrospektywnie) ORAZ - spełnione ≥2 z 3 następujących kryteriów: a) rozsianie przestrzenne w mózgu (≥1 ognisko uszkodzenia OUN w obrazach T2-zależnych w MRI w≥1 obszarze typowym dla MS (okołokomorowo, przykorowo, podnamiotowo)		- w postaci PP usunięto rozróżnienie między zmianami objawowymi i bezobjawowymi w MRI - uwzględniono zmiany korowe

	oraz/lub b) rozsianie przestrzenne w rdzeniu kręgowym (≥2 ogniska uszkodzenia na obrazach T2-zależnych MRI w rdzeniu kręgowym) oraz/lub c) nieprawidłowy wynik analizy płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych i /lub zwiększony wskaźnik IgG)		

Aktualnie obowiązują kryteria diagnostyczne McDonalda z 2024 roku. Główne zmiany w stosunku do kryteriów z 2017 roku obejmują:

1. Dołączenie nerwu wzrokowego jako piątej lokalizacji topograficznej zmian typowych dla SM. Do potwierdzenia patologii nerwu wzrokowego mogą być wykorzystane: MRI, badania wzrokowych potencjałów wywołanych (*ang. visual evoked potentials*, VEP) i optyczna koherentna tomografia (*ang. optical coherence tomography,* OCT).
2. Wprowadzenie oznaczania w płynie mózgowo-rdzeniowym wolnych lekkich łańcuchów kappa (kFLCs) jako ekwiwalent prążków oligoklonalnych (OCB). OCB i kFLCs mogą być stosowane zamiennie.
3. Wprowadzenie nowych parametrów w MRI:
   - obecność zmian z objawem żyły centralnej (*ang. central vein sign*, CVS).
   - obecność zmian z paramagnetycznym wzmocnieniem brzeżnym (*ang. paramagnetic rim lesion*, PRL).

   Stwierdzenie takich zmian może być wykorzystane, choć nie jest obowiązkowe, do diagnozy MS. Ich obecność zwiększa swoistość rozpoznania.
4. Wprowadzenie zmian dotyczących wykazania rozsiania w przestrzeni (DIS) i czasie (DIT) zgodnie z nowymi parametrami:
   - Wykazanie DIS poprzez stwierdzenie typowych zmian w co najmniej dwóch z pięciu lokalizacji charakterystycznych dla MS (okołokomorowo,

korowo lub przykorowo, podnamiotowo, w rdzeniu kręgowym, nerwie wzrokowym), niezależnie od tego, czy zmiany te są objawowe czy nie;

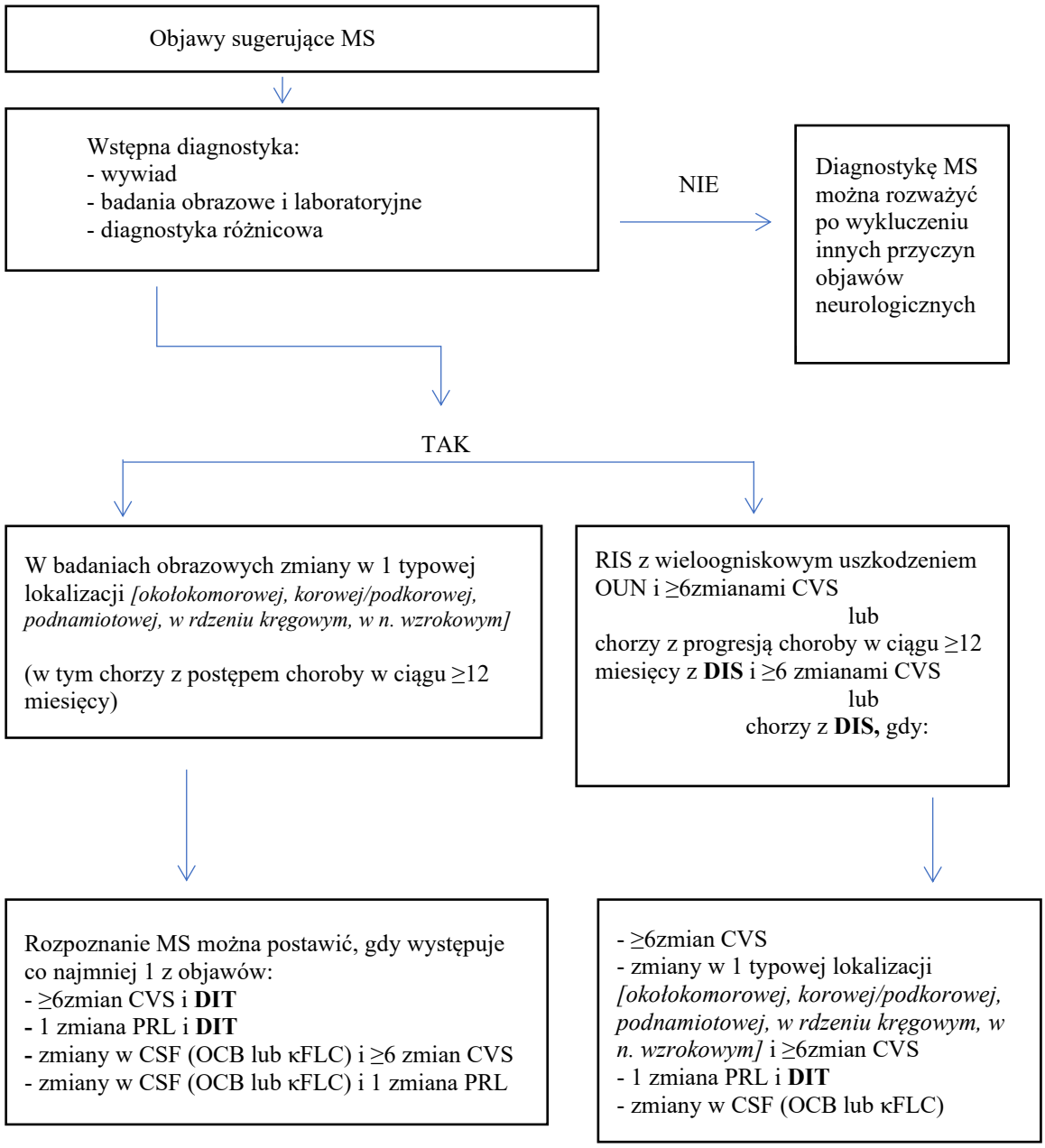
- Dodatni wynik dla OCB lub kFLCs w płynie mózgowo-rdzeniowym jest ekwiwalentem DIT;
- U pacjentów z typowymi objawami klinicznymi i typowymi zmianami w jednej lokalizacji do rozpoznania SM wystarcza:
  - obecność co najmniej 6 zmian CVS lub
  - obecność co najmniej jednej zmiany PRL i DIT lub
  - obecność co najmniej jednej zmiany PRL i OCB lub kFCL w płynie mózgowo-rdzeniowym.

5. Uznanie RIS za specyficzną sytuację SM. U pacjentów z RIS można rozpoznać MS, jeśli w badaniu MR wykryto zmiany, które spełniają kryteria DIS i DIT lub DIS z obecnością OCB lub kFCL w płynie mózgowo-rdzeniowym albo DIS i ≥6 zmian CVS.
6. Wprowadzenie szczególnych wymagań dla potwierdzenia MS w określonych grupach wiekowych:
   - U osób w wieku 50 lat i starszych oraz u osób z współistniejącymi chorobami o podłożu naczyniowym wskazane są dodatkowe badania celem stwierdzenia zmian w rdzeniu kręgowym, pozytywnego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego (OCB lub kFLCs) i obecności ognisk z objawem żyły centralnej (CVS).
   - W populacji pediatrycznej stwardnienie rozsiane można rozpoznawać na podstawie jednego, wspólnego zestawu kryteriów diagnostycznych. Ponadto:
     - Aby można było zastosować kryteria diagnostyczne SM u pacjentów z obrazem ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM), konieczne jest wystąpienie drugiego rzutu zgodnego z typowym rzutem SM lub pojawienie się nowych zmian T2 w typowych lokalizacjach anatomicznych SM po upływie co najmniej 90 dni od początku ADEM.
     - U dzieci i młodzieży (<18 lat) obecność zmian z objawem żyły centralnej (CVS) w >50% zmian T2 silnie wspiera rozpoznanie stwardnienia rozsianego.

- Badanie przeciwciał przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów (MOG-IgG) metodą testu komórkowego jest zdecydowanie zalecane u dzieci <12 lat z pierwszym incydentem demielinizacyjnym OUN.
- U osób ≥12 lat z pierwszym incydentem demielinizacyjnym, badanie MOG-IgG metodą testu komórkowego jest zalecane w przypadku prezentacji klinicznych nietypowych dla MS lub sugerujących chorobę związaną z przeciwciałami przeciwko MOG, ale nie u wszystkich pacjentów diagnozowanych w kierunku MS.

7. Rozpoznanie PPMS wymaga udokumentowania postępującego przebiegu klinicznego trwającego co najmniej 12 miesięcy i stosowania jednego, wspólnego zestawu kryteriów diagnostycznych. Obecność co najmniej dwóch zmian w rdzeniu kręgowym stanowi dowód na rozsianie w przestrzeni (DIS) [25].

Schemat prowadzenia diagnostyki MS zarówno dla RRMS, jak i PPMS, według kryteriów McDonald 2024, przedstawiono na Ryc. 1 [26].



Rycina 1. Kryteria rozpoznania MS z 2024 roku (w oparciu o wystąpienie X. Montalban w trakcie ECTRIMS 2024)

Kryteria McDonalda z 2024 roku mają na celu usprawnienie diagnostyki stwardnienia rozsianego. Nowe kryteria radiologiczne, uznanie RIS za wczesną fazę MS oraz rezygnacja z wymogu DIT przyspieszają proces diagnostyczny potencjalnie eliminując konieczność oczekiwania na progresję choroby, co pozwala na wcześniejsze wdrożenie leczenia.

Natomiast wprowadzenie nowych biomarkerów takich jak CVS, PRL i κ-FLC pomaga w różnicowaniu MS z innymi schorzeniami. Nowe kryteria uwzględniają również pacjentów pediatrycznych i osoby po 50. roku życia.

1.4. Metody leczenia stwardnienia rozsianego

W ciągu ostatnich kilku dekad ulepszone kryteria diagnostyczne, szerokie zastosowanie MRI i rosnąca dostępność skutecznych metod leczenia farmakologicznego doprowadziły do znacznych postępów w terapii stwardnienia rozsianego.

W leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego w praktyce stosuje się dwie główne strategie: eskalacyjną lub tzw. HET (*ang. highly effective therapy*) polegającą na wczesnym zastosowaniu leków o dużej skuteczności [27,28]. W strategii eskalacyjnej rozpoczyna się immunoterapię za pomocą leku o umiarkowanej skuteczności. W czasie leczenia pacjenta monitoruje się ściśle w kierunku ponownego uaktywnienia się choroby. Oprócz rutynowych wskaźników klinicznych (rzuty i ocena niepełnosprawności), stosuje się również obrazowanie MR do oceny skuteczności radiologicznej. W razie stwierdzenia aktywności choroby stosuje się eskalację, czyli zwiększenie intensywności leczenia poprzez zastosowanie leku o większej skuteczności. Taki model leczenia był stosowany w okresie ograniczonych możliwości terapeutycznych. Obecnie stosuje się go głównie u pacjentów z małą aktywnością choroby i dobrymi czynnikami rokowniczymi. Aktualnie dominuje model wczesnego wprowadzania leków o dużej skuteczności, które szybko opanowują aktywność zapalną i prowadzą do stabilizacji klinicznej i radiologicznej pacjentów [29].

Na podstawie analizy bazy danych MSBase, stanowiącej międzynarodowy internetowy rejestr stwardnienia rozsianego i innych zaburzeń neuroimmunologicznych, wykazano, że pacjenci, u których zastosowano terapię o dużej skuteczności w ciągu 2 lat od ustalenia rozpoznania, osiągnęli lepsze efekty pod względem stopnia niepełnosprawności niż osoby, które otrzymały takie leczenie później. Wyniki te przemawiają na korzyść wczesnego zastosowania leku o dużej skuteczności lub szybkiej eskalacji terapii u osoby, u której początkowo stosowane leki nie były w pełni skuteczne [30]. W obserwacyjnych badaniach kohortowych powodem zmiany terapii jest najczęściej brak skuteczności, a w drugiej kolejności problemy związane z tolerancją leczenia [31,32].

Obecnie chorzy mają możliwość skorzystania z leczenia jednym z 19 leków modyfikujących przebieg choroby dopuszczonych do stosowania przez FDA (ang. Food and Drug Administration) i EMA (ang. European Medicines Agency). Niektóre z tych leków są również dostępne w postaci preparatów generycznych.

Leki modyfikujące przebieg rzutowych postaci stwardnienia rozsianego w zależności od mechanizmu działania można podzielić na 10 grup (Tab. 2) [33].

Tabela 2. Zarejestrowane leki modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego (wg A. Cross i C. Rilley)

DMT	postać choroby	skuteczność (w porównaniu z placebo, jeżeli nie podano inaczej)			mechanizm działania	monitorowanie	piśmiennictwo
		zmniejszenie częstości rzutów	zmniejszenie niepełnosprawności	MRI			
interferon beta-1a	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 18% w dawce 30 µg/tydzień; o 32% w dawce 44 µg 3 ×/tydzień *vs* placebo	o 37% w dawce 30 µg/tydzień; o 30% w dawce 44µg 3×/tydzień *vs* placebo	w dawce 44 µg 3 ×/tydzień zmniejszenie o 81% *vs* placebo liczby nowych zmian ze wzmocnieniem kontrastowym lub nowych/ powiększających się zmian na obrazach T_2-zależnych	hamowanie cytokin prozapalnych (interferon gamma, TNF-alfa, limfotoksyna), zwiększenie ilości interleukiny 10, zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych i MHC klasy II	pełna morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe, TSH	De Stefano N i wsp. 2014[34]
interferon beta-1b	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 31% w dawce 250 µg co 2. dzień *vs* placebo	brak efektu w badaniu III fazy dot. RRMS; analiza wyników 2 badań dot. SPMS wykazała	zmniejszenie liczby aktywnych zmian o 83% *vs* placebo w ciągu 3 lat	hamowanie cytokin prozapalnych, (interferon gamma, TNF-alfa i limfoto-	pełna morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe, TSH	IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993[35]

			zmniejszenie ryzyka postępu utrwalonej niepełnospra-wności w ciągu 6 mies. odpowiednio o 20% i 30–40% w aktywnej SPMS		ksyna; zwiększe-nie ilości interleuki-ny 10; zmniejsze-nie ekspresji cząsteczek adhezyj-nych i MHC klasy II		
octan glatira-meru	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 29% *vs* placebo	o 28% *vs* placebo w badaniu z 2-letnim okresem obserwacji (niepełnospra wność zdefiniowano jako zwiększenie wyniku w skali EDSS o 1 pkt)	zmniejszenie o 45% *vs* placebo liczby zmian ze wzmocnie-niem kontrasto-wym (po 6 i 12 mies.)	zmiana profilu cytokin limfocytów T w kierunku immunomo dulujących komórek Th2; indu-kowanie regulato-rowych limfocytów T	nie wymaga monitorow a-nia wskaźnikó w laboratoryj -nych	Johnson KP i wsp. 1995[36]
teryflu-nomid	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 31–36% w dawce 14 mg/d *vs* placebo	o 30% i 31% *vs* placebo pod względem postępu utrwalonej niepełnospra-wności w ciągu 12 mies.	w dawce 14 mg/d zmniejszenie o 80% *vs* placebo liczby zmian ze wzmocnie-niem kontra-stowym	hamuje dehydroge-nazę dihydrooro tanową, co prowadzi do zmniej-szenia proliferacji limfocytów	próby wątrobo-we, ciśnienie tętnicze, obserwacja kliniczna w kierunku neuropatii obwodowej	Confavreu x C i wsp. 2014[37]
pochodne fumaranu							

fumaran dimetylu	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 44–53% *vs* placebo	o 38% (znamiennie) i 21% (nieznamiennie) pod względem postępu niepełnosprawności	zmniejszenie o 90% i 74% liczby zmian ze wzmocnieniem kontrastowym	nasilanie odpowiedzi na stres oksydacyjny poprzez aktywację szlaku czynnika transkrypcyjnego typu 2 podobnego do erytroidalnego czynnika jądrowego typu 2	pełna morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe	Gold R i wsp. 2012[38] Fox RJ i wsp. 2012[39]
fumaran diroksymelu i fumaran monometylu	CIS, RRMS, aktywna SPMS	fumaran diroksymelu i fumaran monometylu mają tę samą aktywną pochodną co fumaran dimetylu; fumaran diroksymelu i fumaran monometylu zarejestrowano w dawkach zapewniających równoważną ilość aktywnej pochodnej fumaranu dimetylu	brak danych	brak danych	nasilanie odpowiedzi na stres oksydacyjny poprzez aktywowanie szlaku czynnika transkrypcyjnego typu 2 podobnego do erytroidalnego czynnika jądrowego typu 2	pełna morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe	ulotki lekowe[40,41]

modulatory receptorów sfingozyno-1-fosforanu							
fingolimod	CIS, RRMS, aktywna SPMS u dorosłych i dzieci w wieku ≥10 lat	o 50% *vs* placebo o 52% *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień o 82% *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień u dzieci w wieku 10–17 lat	o 50% *vs* placebo pod względem postępu utrwalonej niepełnosprawności u dorosłych brak różnic *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień u dzieci w wieku >12 mies.	u dorosłych o 30% *vs* placebo lub interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień zmniejszenie tempa redukcji objętości mózgu; u dzieci w wieku 10–17 lat zmniejszenie o 66% *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień liczby zmian ze wzmocnieniem kontrastowym	modulowanie receptorów S1P typu 1, 3, 4 i 5; (do uzyskania aktywności *in vivo* wymaga fosforylacji) uniemożliwianie migracji limfocytów z tkanki limfatycznej; zdolność do działania bezpośrednio w OUN	pełna morfologia krwi obwodowej z obrazem, próby wątrobowe, badanie okulistyczne, badanie dermatologiczne, ciśnienie tętnicze	Cohen JA i wsp. 2010[42] Kappos L i wsp. 2010[43] Chitnis T i wsp. 2018[44]
siponimod	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 55% *vs* placebo w SPMS	o 21% *vs* placebo w SPMS pod względem postępu utrwalonej niepełnosprawności	zmniejszenie o 79% objętości zmian na obrazach T_2-zależnych	modulowanie receptorów S1P typu 1 i 5; uniemożliwianie migracji limfocytów z tkanki limfatycznej; możliwość działania	pełna morfologia krwi obwodowej z obrazem, próby wątrobowe, badanie okulistyczne, badanie dermatologiczne,	Kappos L i wsp. 2018[45]

					bezpośred-nio w ośrodko-wym układzie nerwowym	ciśnienie tętnicze krwi	
ozanimod	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 38% i 48% *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień	brak znamiennej różnicy *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień pod względem postępu utrwalonej niepełnospra-wności	zmniejszenie o 53% i 63% *vs* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień liczby zmian ze wzmocnie-niem kontrasto-wym	modulowa-nie receptorów S1P typu 1 i 5; ogranicza-nie migracji limfocytów z tkanki limfatycz-nej; możliwość działania bezpośred-nio w ośrodko-wym układzie nerwowym	pełna morfologia krwi obwodo-wej, próby wątrobo-we, badanie okulistycz-ne, badanie dermatolo-giczne, ciśnienie tętnicze krwi	Cohen JA i wsp. 2019[46] Comi G i wsp. 2019[47]
ponesimo d	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 30,5% *vs* teryf lunomid w dawce 14 mg/d	brak znamiennej różnicy *vs* terylluno-mid pod względem postępu utrwalonej niepełnospra-wności	zmniejszenie o 58,5% *vs* teryflunomid liczby nowych zmian ze wzmocnie-niem kontra-stowym na obrazach T1-zależnych	Modulowa nie receptora S1P typu 1; ograniczani e migracji limfocytów z tkanki limfatycz-nej; możliwość działania	pełna morfologia krwi obwo-dowej, próby wątrobo-we, bada-nie okulis-tyczne, badanie dermatolo-giczne, ciśnienie	Kappos L i wsp. 2021[48]

					bezpośre-dnio w ośrodko-wym układzie nerwowym	tętnicze krwi	
doustna kladrybina	RRMS i aktywna SPMS, kiedy odpowiedź na 1 inny lek modyfikujący przebieg choroby nie była optymalna	o 58% *vs* placebo	nieznamienne zmniejszenie postępu utrwalonej niepełnosprawności w ciągu 3 mies.	zmniejszenie mediany liczby zmian ze wzmocnieniem kontrastowym na obrazach T_1-zależnych i aktywnych zmian na obrazach T_2-zależnych	działanie cytotoksyczne na limfocyty T i B, zaburzające syntezę DNA	pełna morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe	Giovanni G i wsp. 2010[49]
natalizumab	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 67% *vs* placebo	o 42% pod względem postępu utrwalonej niepełnosprawności w ciągu 12 tygodni	zmniejszenie o 92% liczby zmian ze wzmocnieniem kontrastowym na obrazach T_1-zależnych	przeciwciało monoklonalne przeciwko integrynie alfa 4, będącej częścią cząsteczki adhezyjnej VLA-4	próby wątrobowe, przeciwciała przeciwko wirusowi JC	Polman CH i wsp. 2006[50]
okrelizumab (anty-CD20)	CIS, RRMS, aktywna SPMS, PPMS	w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego: o 47% *vs* interferon beta-1a w dawce 44 µg	w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego: o 40% *vs* interferon beta-1a pod względem postępu	zmniejszenie o 94% i 95% *vs* interferon beta-1a w dawce 44 µg 3 ×/tydzień liczby zmian ze wzmocnieniem kontra-	lityczne przeciwciało monoklonalne przeciwko cząsteczce CD20 na powierzchn	pełna morfologia krwi obwodowej, podtypy limfocytów, ilościowe	Hauser SL i wsp. 2017[51] Montalban X i wsp. 2017[52]

		3 ×/ tydzień *s.c.*	utrwalonej niepełnospra-wności w ciągu 12 tygodni w PPSM: o 24% vs placebo pod względem postępu utrwalonej niepełnospra-wności w ciągu 12 tygodni	stowym na obrazach T1-zależnych	i limfocy-tów B	oznaczenie immunoglo bulin, próby wątrobowe	
ofatumu mab (anty-CD20)	CIS, RRMS, aktywna SPMS	o 51% i 59% *vs* teryfluno-mid w dawce 14 mg/d	o 34,4% *vs* teryflunomid pod względem postępu utrwalonej niepełnospra-wności w ciągu 12 mies.	zmniejszenie o 98% i 94% *vs* teryfluno-mid w dawce 14 mg/d liczby zmian ze wzmocnie-niem kontra-stowym na obrazach T_1-zależnych	lityczne przeciwciał o mono-klonalne przeciwko cząsteczce CD20 na powierz-chni limfo-cytów B	pełna morfologia krwi obwo-dowej, podtypy limfocy-tów, ilościowe oznaczenie immunoglo -bulin, próby wątrobowe	Hauser SL i wsp. 2020[53]
alemtuzu mab (anty-CD52)	RRMS i aktywna SPMS, kiedy odpowiedź na 2 inne leki nie była optymalna	o 49–55% *vs* interferon beta-1a 44 µg 3 ×/tydzień	o 42% w badaniu 1 i bez znamiennej różnicy w badaniu 2 pod względem postępu utrwalonej niepełnospra-wności *vs* interferon beta-1a w dawce 44 µg 3 ×/tydzień	nieznamienne zmniejszenie *vs* interferon beta-1a w dawce 44 µg 3 ×/tydzień objętości zmian na obrazach T_2-zależnych	przeciwcia-ła mono-klonalne powodują-ce lizę komórek wykazują-cych ekspresję cząsteczki CD52	pełna morfologia krwi obwo-dowej, podtypy limfocy-tów, próby wątrobo-we, TSH, kreatynina, badanie ogólne moczu	Cohen JA i wsp. 2012[54] Coles AJ i wsp. 2012[55]

mitoksantron	CIS, pogarszająca się RRMS; (w 3 badaniach z randomizacją uczestniczyło łącznie tylko 287 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym)	O 66% *vs* placebo w RRMS	o 64% w pogarszającej się RRMS i SPMS pod względem postępu utrwalonej niepełnosprawności w ciągu 3 mies.	zmniejszenie o 59% liczby nowych zmian w ciągu 2 lat w RRMS	lek stosowany w onkologii, będący pochodną antrachinonu, powodujący supresję szpiku kostnego	pełna morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe, frakcja wyrzutowa serca	Millefiorini E i wsp. 1997[56] Hartung HP i wsp. 2002[57]

Wybór leku dokonywany jest indywidualnie dla danego pacjenta. Kluczowe parametry uwzględniane w procesie wyboru to postać kliniczna i aktywność MS oraz skuteczność wybieranego leku i potencjalne objawy uboczne terapii. Bardzo ważne są również choroby współistniejące, plany prokreacyjne oraz styl życia i preferencje pacjentów. W Polsce terapie modyfikujące przebieg choroby (*ang. disease modifying therapy*, DMT) u pacjentów z RRMS są refundowane przez NFZ oraz monitorowane online przez System Monitorowania Programu Terapeutycznego (SMPT).

1.5. Metody oceny odpowiedzi na leczenie immunomodulujące

Kryteria oceny skuteczności leczenia immunomodulacyjnego ewoluowały wraz z coraz większą skutecznością terapii. Początkowo do przewidywania i definiowania niepowodzenia leczenia stosowano skalę Rio (*ang. Rio Scale,* RS) i zmodyfikowaną skalę Rio (ang. *modifying Rio scale*, MRS) [58,59].

Skala Rio to system punktacji, który ocenia kombinację parametrów klinicznych i MRI w celu przewidywania nieoptymalnych odpowiedzi na leczenie. Rio i wsp. przeanalizowali grupę pacjentów leczonych preparatem IFN-β przez ≥1 rok, biorąc pod uwagę rzuty choroby, postęp niepełnosprawności (mierzony 1-punktowym wzrostem EDSS potwierdzonym po 6 miesiącach) oraz aktywność w MRI. Wyniki te oceniano po pierwszym roku leczenia IFN-β. Za każdy parametr pacjent otrzymywał punktację: 0 –

przy braku aktywności lub 1 – przy potwierdzonej aktywności. Stwierdzono, że pacjenci, którzy po pierwszym roku leczenia wykazywali aktywność w zakresie 2 z 3 analizowanych parametrów mieli większe prawdopodobieństwo wystąpienia nowego rzutu lub wzrostu niepełnosprawności w ciągu kolejnych 2 lat. Osoby te byłyby zatem kandydatami do zmiany leczenia [58] (Tab. 3).

Tabela 3. Skala Rio

Kryterium MRI = 1	jeśli pacjent miał (w corocznym badaniu MRI) > 2 nowe lub powiększające się zmiany T2 lub zmiany wzmacniające się po gadolinie (Gd) w T1 w ciągu pierwszego roku
Kryterium rzutu = 1	jeśli u pacjenta wystąpił ≥ 1 rzut w ciągu pierwszego roku
Kryterium EDSS = 1	jeśli nastąpił wzrost wyniku EDSS pacjenta o ≥1 punkt, utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy i potwierdzony pod koniec okresu obserwacji.
Punktacja w skali Rio	
Suma trzech kryteriów klasyfikuje pacjentów na tych, którzy mają punktację 0, 1, 2 lub 3	

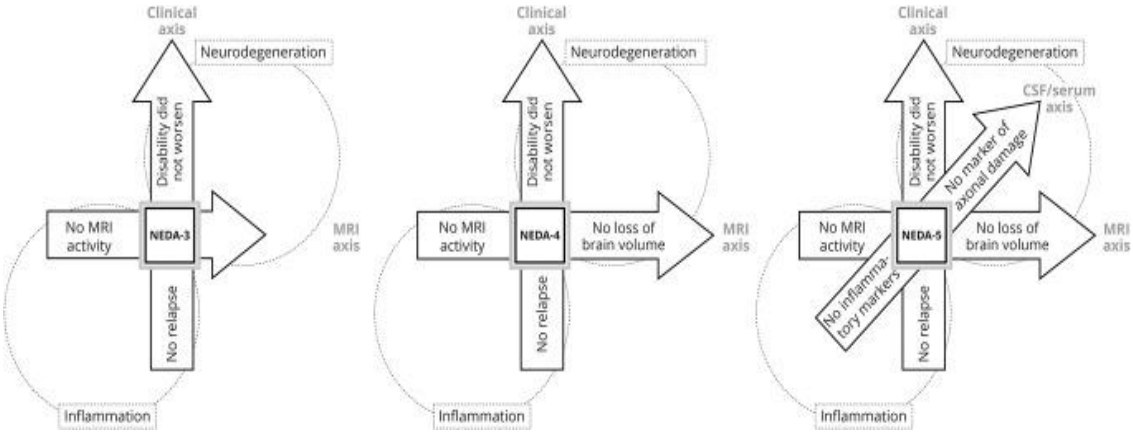
Sormani i wsp. zaproponowali zmodyfikowaną skalę Rio, która jest uproszczoną wersją wykluczającą ocenę progresji mierzoną w skali EDSS. Skala jest oparta wyłącznie na ocenie nowych zmian T2 i rzutów choroby (Tab. 4).

Zmodyfikowana skala Rio podzieliła pacjentów na 3 grupy: niskiego, średniego i wysokiego ryzyka progresji niepełnosprawności w kolejnych 2 latach. Jednym z zarzutów wobec zmodyfikowanej skali Rio jest nieco wyższy próg aktywności MRI (> 4 nowe zmiany T2) wymagany do zdefiniowania znacznej aktywności w MRI, co przekłada się na niską czułość oceny odpowiedzi na leczenie [59].

Tabela 4. Zmodyfikowana skala Rio

Kryterium MRI = 1	jeśli u pacjenta wystąpiły > 4 nowe zmiany T2
Kryterium rzutu = 1	jeśli u pacjenta wystąpił 1 rzut choroby
Kryterium rzutu = 2	jeśli u pacjenta wystąpiły ≥ 2 rzuty
Punktacja w zmodyfikowanej skali Rio	
Wynik = 0	jeśli nowe zmiany T2 ≤ 4 i rzuty = 0
Wynik = 1	jeśli nowe zmiany T2 ≤ 4 i rzuty= 1; lub nowe zmiany T2 >4 i rzuty= 0
Wynik = 2	jeśli nowe zmiany T2 ≤ 4 i rzuty≥ 2; lub nowe zmiany T2 >4 i rzuty= 1
Wynik = 3	jeśli nowe zmiany T2 > 4 i rzuty ≥ 2

Kiedy zwiększyła się liczba opcji terapeutycznych MS, do oceny efektów leczenia opracowano koncepcję „braku cech aktywności choroby" (ang. *no evidence of disease activity*, NEDA). NEDA zdefiniowano na podstawie aktywności klinicznej (brak rzutów, brak klinicznej progresji choroby – NEDA-1 i NEDA-2) oraz brak aktywności choroby w MRI (brak nowych lub powiększających się ognisk uszkodzenia w sekwencji T_2-zależnej i brak zmian ze wzmocnieniem sygnału po podaniu gadolinu) – NEDA-3. Dodanie parametru obejmującego zanik mózgu w MRI określa się jako NEDA-4, a kolejne dodanie oznaczenia stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w CSF to NEDA -5 (Ryc. 2).



Rycina 2. Definicje parametrów NEDA-3, NEDA-4 i NEDA-5

Parametr NEDA-3 obejmuje trzy powiązane wskaźniki aktywności stwardnienia rozsianego: brak rzutów, brak postępu niesprawności oraz brak aktywności choroby na obrazie MR, dzięki czemu jest istotnym parametrem służącym do oceny efektów leczenia RRMS zarówno jako wskaźnik skuteczności terapii w badaniach klinicznych, jak i codziennej praktyce klinicznej [60,61]. Bardzo istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia jest pomiar zaniku mózgu (*ang. brain volume loss*, BVL), który jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do progresji niepełnosprawności, niezależnie od aktywności choroby. Zastosowanie tego parametru w celu monitorowania przebiegu choroby i odpowiedzi na DMT jako markera do eskalacji leczenia w codziennej praktyce klinicznej jest obecnie rzadkie, ze względu na ograniczony dostęp do oceny wolumetrycznej MRI mózgu [62,63].

Ze względu na rygorystyczne kryteria NEDA pojawiły się inne propozycje klasyfikacji aktywności choroby. Jedną z nich jest MEDA (*ang. minimal evidence of disease activity*), którą zdefiniowano jako wystąpienie 1 rzutu z <3 nowymi zmianami w

obrazach T2-zależnych lub < 2 zmian ze wzmocnieniem gadolinu w ciągu pierwszego roku leczenia. Minimalny stopień aktywności nie wydawał się przewidywać pogorszenia EDSS w ciągu 7-letniego okresu obserwacji. [64] Grupa MAGNIMS proponuje inne definicje MEDA. Poziomy aktywności choroby oceniono następująco: niski, czyli brak rzutów i < 3 nowe zmiany T2; średni, to znaczy bez rzutów i ≥ 3 nowe zmiany T2 lub 1 rzut i 0–2 nowe zmiany T2 lub wysoki, czyli 1 rzut i ≥ 3 nowych zmian T2-zależnych lub ≥ 2 rzutów. (65) NEDA i MEDA są powszechnie używane w badaniach klinicznych i pracach naukowych, natomiast rzadko są wykorzystywane w codziennej praktyce (Tab. 5) [66,67,68,69,70].

Tabela 5. Przykłady zasad oceny odpowiedzi na leczenie

	Rzuty	**MRI**	**Postęp niepełnosprawności (EDSS)**	**Uwagi**
Rio [58]	≥ 1	≥ 3 nowe zmiany w T2	≥ 1 punkt	Wyższe ryzyko, gdy wynik w skali Rio ≥ 2
MAGNIMS [66]	≥ 1	≥ 3 nowe zmiany w T2	----	Wyższe ryzyko, gdy wynik w skali Rio ≥ 2
NEDA [67]	≥ 1	≥ 3 nowe zmiany w T2	≥ 1 punkt	Wysokie dodatnie wartości predykcyjne (PPV) i niskie ujemne wartości predykcyjne (NPV) NEDA
Wytyczne EAN/ECTRIMS [68]	≥ 1	1–2 lub więcej nowych zmian w T2	wzrost (niezdefiniowany)	Połączenie oceny klinicznej i MR
Wytyczne AAN [69]	≥ 1	≥ 2 nowe zmiany w T2	wzrost (niezdefiniowany)	Rozważenie tolerancji + przestrzegania zaleceń
Rekomendacje kanadyjskie [70]	≥ 1rzut ciężki, ≥ 2 rzuty	≥ 3 nowe zmiany w T2	≥ 1 punkt	Ścisłe monitorowanie w przypadku jakichkolwiek oznak aktywności choroby

Inne koncepcje oceny skuteczności leczenia obejmują analizę złożonych wyników opartych na ocenie skali EDSS i kilku testów oceniających sprawność kończyn górnych (*ang. 9-Hole Peg Test*, 9HPT), kończyn dolnych (*ang. Timed 25-Foot Walk*, T25FW,) oraz ocenie funkcji poznawczych (*ang. Symbol Digit Modalities Test*, test SDMT lub *ang. Paced Auditory Serial Addition Test*, PASAT) [71,72].

Elementem oceny odpowiedzi na leczenie są również objawy zgłaszane przez pacjentów (*ang. patient-reported outcomes*, PRO). Są zbierane za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy. Mogą one zapewnić wgląd w perspektywę pacjenta, która może różnić się od perspektywy lekarza oceniającego tylko cechy kliniczne. PRO mogą być przydatne do identyfikacji niewidocznych objawów, które są problemem dla pacjenta, a nie są powszechnie oceniane czy poruszane w rozmowach między pracownikami służby zdrowia a pacjentami [73].

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Leczenie MS należy rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu pewnej diagnozy. Wybór pierwszego leku warunkuje wiele czynników związanych z aktywnością choroby i samym pacjentem. Na tym etapie nie ma jednak pewnych parametrów, które pozwoliłyby ocenić prawdopodobieństwo dobrej lub złej odpowiedzi na leczenie. Brak też jednoznacznych danych, czy odpowiedź na terapię w pierwszych 12 mies. stosowania DMT determinuje skuteczność terapii przez kolejne lata i czy może być czynnikiem predykcyjnym u nieleczonych dotychczas pacjentów.

Z klinicznego punktu widzenia ma to duże znaczenie, ponieważ takie informacje pozwalają podejmować decyzje o szybszej eskalacji terapii i zastosowaniu leków o wyższej skuteczności.

Celem pracy była ocena wczesnej odpowiedzi na leczenie i analiza zależności pomiędzy aktywnością kliniczną i radiologiczną w pierwszym roku terapii immunomodulującej pacjentów z RRMS, a skutecznością leczenia w ciągu kolejnych 4 lat obserwacji.

Dodatkowym celem pracy była próba zbadania, czy kliniczne i radiologiczne wykładniki aktywności choroby mogą być wskaźnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie RRMS.

Pytania badawcze:

1. Jaka jest aktywność kliniczna i radiologiczna stwardnienia rozsianego w grupie badanej w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia?
2. Jaka jest aktywność kliniczna, radiologiczna oraz progresja niepełnosprawności w ciągu kolejnych 48 miesięcy terapii?
3. Czy jest związek między rodzajem aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii a odpowiedzą na leczenie w ciągu kolejnych 48 miesięcy?
4. Czy rodzaj aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia DMT wpływa na ryzyko progresji niepełnosprawności w kolejnych latach?
5. Czy rodzaje aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii mogą być wskaźnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie DMT?
6. Czy utrzymanie statusu NEDA-3 w ciągu pierwszego roku terapii może być wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie DMT w kolejnych latach?

3. MATERIAŁ BADAWCZY I METODY

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania rekrutowano pacjentów leczonych w Poradni Leczenia Stwardnienia Rozsianego Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie.

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznanie RRMS wg Kryteriów McDonalda z 2010 roku,
- wiek powyżej 18 lat,
- brak wcześniejszego leczenia DMT – rozpoczynanie leczenia w ramach programów lekowych NFZ w okresie od 2013 do 2017 roku,
- stosowanie jednego z leków – IFN beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu,
- minimalny czas leczenia lekiem pierwszego wyboru – 12 mies.,
- minimalny czas dalszej obserwacji 48 mies. ± 3 mies.

Kryteria wyłączenia z badania:

- rozpoczynanie leczenia po przerwie (np. związanej z objawami ubocznymi lub ciążą),
- wcześniejsze leczenie w ramach prób klinicznych,
- spełnienie kryteriów RES.

Zakwalifikowano 180 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, z czego 15 wykluczono z próby, ponieważ stwierdzono, że czas leczenia lekiem pierwszego wyboru jest krótszy niż 12 mies. (2 pacjentów), czas obserwacji jest krótszy niż 48 mies. (2 pacjentów), w okresie badania wystąpiła przerwa w leczeniu w związku z ciążą (5 pacjentek) lub byli oni wcześniej leczeni innymi DMT (6 osób).

Badanie objęło ostatecznie 165 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, zdiagnozowanych zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 roku. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu.

3.2. Metodyka

Badanie oparto na retrospektywnej analizie danych z dokumentacji medycznej oraz prospektywnej ocenie stanu neurologicznego pacjentów co 12 mies. podczas leczenia DMT. Łączny czas obserwacji wyniósł 5 lat (60 ± 3 mies.) Badanie nie wpływało w żaden sposób na jakość opieki nad pacjentami, a dane zostały zanonimizowane.

Procedura badania została zaakceptowana przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Rzeszowskim (Uchwała Nr 3/01/2020).

3.2.1. Przeprowadzone procedury

Przed włączeniem do leczenia zebrano dane demograficzne, kliniczne i radiologiczne: wiek, płeć, data pierwszych objawów i data rozpoczęcia leczenia, liczba rzutów choroby w poprzednim roku (12 mies.), oceniono stan neurologiczny w momencie rozpoczęcia leczenia (według skali EDSS) oraz obraz MR mózgowia i rdzenia kręgowego przed zastosowaniem leczenia.

Badani otrzymywali leki w ramach programów NFZ (interferon beta, octan glatirameru lub fumaran dimetylu). Następnie stan neurologiczny pacjentów był oceniany za pomocą skali EDSS systematycznie co 3 mies. w trakcie wizyt kontrolnych. Badanie MR mózgowia wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po każdych 12 mies. terapii wg obowiązującego protokołu.

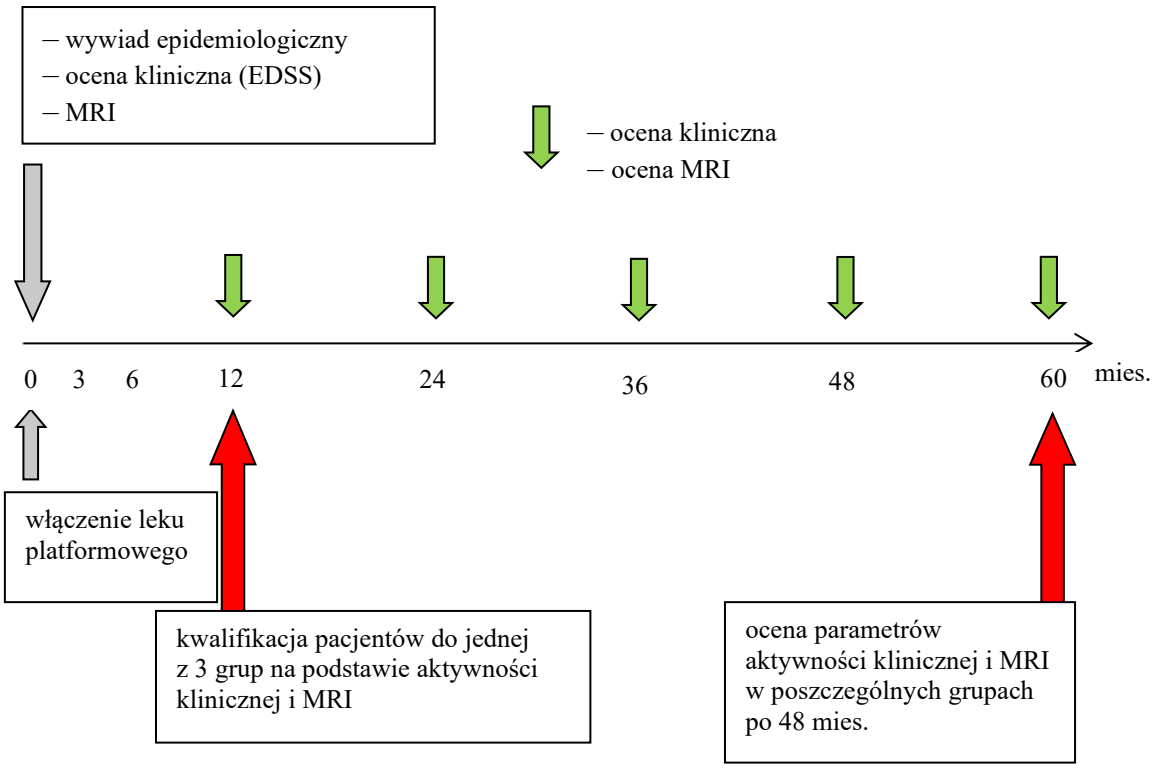
Do oceny aktywności choroby i skuteczności leczenia przyjęto następujące definicje:

1. Aktywność kliniczna – stwierdzenie co najmniej 1 rzutu choroby, definiowanego jako każdy nowy deficyt neurologiczny niezwiązany z gorączką lub infekcją, utrzymujący się co najmniej 24 godziny.
2. Aktywność radiologiczna – stwierdzenie w MRI mózgu lub rdzenia kręgowego co najmniej 1 nowej zmiany T2 (w porównaniu z poprzednim badaniem) lub co najmniej 1 nowej zmiany wzmacniającej się po podaniu kontrastu (zmiany Gd+).
3. Potwierdzony 6-miesięczny postęp niepełnosprawności (6-m CDP) – wzrost wyniku w skali EDSS potwierdzony podczas dwóch kolejnych wizyt w odstępie co najmniej 6 miesięcy. Wymagany wzrost zdefiniowano jako: ≥ 1,5 u pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS wynoszącym 0, ≥ 1 punkt u pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS pomiędzy 1,0–5,0 oraz ≥ 0,5 punktu u pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS ≥ 5,0. Wzrost EDSS brano pod uwagę poza okresami rzutów.
4. Status NEDA-3 – wykazanie w określonym przedziale czasu braku rzutów, braku potwierdzonego 6-miesięcznego postępu niepełnosprawności i braku aktywności w MRI.

Pełną analizę danych klinicznych przeprowadzono po 12 i po kolejnych 48 miesiącach leczenia. Pełna obserwacja w badaniu trwała minimum 60 miesięcy.

Po 12 miesiącach leczenia oceniono: aktywność kliniczną i radiologiczną, punktację w skali EDSS, zmiany w skali EDSS, odsetek badanych z NEDA-3.

Po kolejnych 48 ± 3 mies. leczenia oceniono skumulowaną aktywność kliniczną i radiologiczną, punktację w skali EDSS, zmiany w skali EDSS, ARR, zmiany leczenia (w pionie/poziomie), odsetek badanych z NEDA-3 oraz czas do 6-m potwierdzonego postępu niepełnosprawności (6-m CDP) (Ryc. 3).



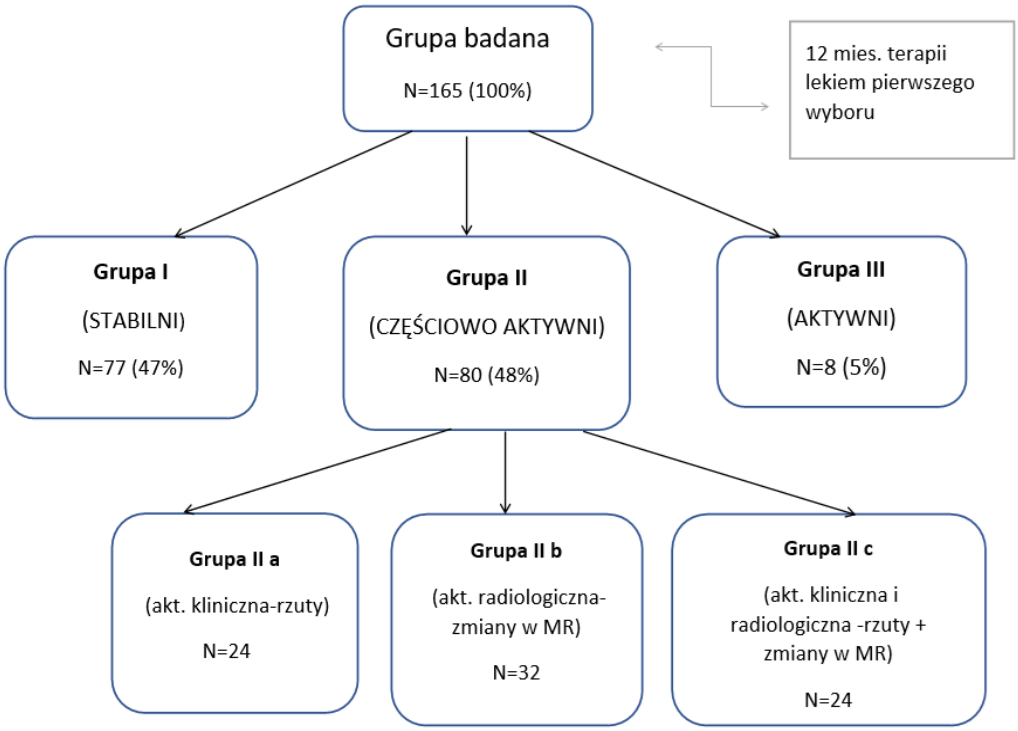
Rycina 3. Schemat procedury badania

Dane po pierwszych 12 mies. terapii uznano za dane referencyjne. Na ich podstawie wyodrębniono 3 grupy badanych: grupa I – pacjenci stabilni, grupa II – pacjenci z częściową aktywnością choroby, grupa III – pacjenci aktywni.

Do grupy I zaliczono pacjentów w pełni odpowiadających na leczenie (bez jakiejkolwiek aktywności klinicznej i radiologicznej w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia.

Do grupy II zaliczono chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie, wykazujących aktywność kliniczną i/lub radiologiczną. Zgodnie z obowiązującymi w tym czasie kryteriami programu lekowego, te parametry nie pozwalały na eskalację do leków o wysokiej skuteczności.

Grupa III obejmowała pacjentów, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny 12 miesięczny cykl leczenia wykazany wystąpieniem dwóch lub więcej umiarkowanych rzutów choroby (wzrost o 1–2 pkt w skali EDSS) i stwierdzeniem nowych zmian w badaniu MR (> 1 zmiana Gd+ lub > 2 zmiany w T2) (Ryc. 4).



Rycina 4. Podział grupy badanej ze względu na aktywność choroby po 12 mies.

3.2.2. Badanie neurologiczne

Badanie przedmiotowe wszystkich pacjentów zostało przeprowadzone przez autorkę niniejszej pracy (certyfikat neurostatus.net). Do oceny stanu neurologicznego chorych wykorzystano rozszerzoną skalę niepełnosprawności ruchowej (EDSS) przedstawioną jako wynik sumaryczny oraz wyniki cząstkowe w ośmiu podskalach oceniających funkcje: narządu wzroku, pnia mózgu, układu piramidowego, móżdżkowego, czuciowego, zwieraczy, a także tzw. funkcje mózgowe (nastrój, funkcje poznawcze, męczliwość) oraz funkcjonowanie w życiu codziennym (*ang. ambulation index*) (Załącznik 1) [74,75,76,77].

3.2.3. Badanie tomografii rezonansu magnetycznego mózgowia

Badania zostały wykonane w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, aparatem Philips Achieva 1.5T. Wykonano je w sekwencjach TSE T1 (projekcje ax., przed podaniem kontrastu oraz ax., cor. i sag. po wzmocnieniu kontrastowym), TSE T2 (projekcje ax., sag. i cor.), long TR/FLAIR (T2 ax.), oraz SE/EPI (DWI ax.).

Analiza wykonana była przez niezaślepionego radiologa, który oceniał obecność patologii w zakresie całego mózgowia zgodnie z obowiązującym protokołem badania u pacjentów z MS.

3.2.4. Metody analizy statystycznej danych

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Dla zmiennych w skali interwałowej spełniających warunki rozkładu normalnego wyniki przedstawiono jako średnią, odchylenie standardowe (SD) oraz rozstęp (zakres, min.-max.). Dla zmiennych w skali porządkowej oraz zmiennych w skali interwałowej, które nie spełniają warunków rozkładu normalnego, obliczono medianę (Q2), pierwszy i trzeci kwartyl (Q1 i Q3) oraz rozstęp międzykwartylowy (*ang. interquartile range*, IQR). Do badania zależności wykorzystano odpowiednie testy statystyczne: oceny istotności różnic pomiędzy grupami w rozkładzie parametrów klinicznych o charakterze cech liczbowych dokonano za pomocą testu U Manna-Whitneya, w przypadku porównywania cech mających charakter nominalny (m.in. obecności, lokalizacji ognisk hiperintensywnych w obrazowaniu MRI) do oceny istotności różnic pomiędzy grupami wykorzystano test niezależności chi-kwadrat. W zależności od rodzaju oraz właściwości zmiennej do porównań międzygrupowych zastosowano test median, test t-Studenta, test U Manna-Whitneya oraz test H Kruskala-Wallisa. Do analizy czasu do wystąpienia zdarzenia (sześciomiesięczny trwały postęp niepełnosprawności, 6-mCDP), zastosowano metodę estymacji Kaplana-Meiera, pozwalającą na oszacowanie funkcji przeżycia w obecności danych cenzurowanych. W celu wizualizacji i porównania funkcji przeżycia dla różnych grup badanych skonstruowano odpowiednie wykresy przeżycia na podstawie estymacji Kaplana-Meiera.

Dodatkowo, w celu zapewnienia numerycznego ujęcia danych ryzyka, włączono tabele ryzyka, co uzupełnia interpretację danych uzyskanych z wykresów przeżycia Kaplana-Meiera. W celu porównania czasów przeżycia pomiędzy grupami zastosowano

test log-rank. Analiza wpływu pojedynczych oraz wielu czynników na czas przeżycia została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, co umożliwiło zarówno ocenę wpływu niekorygowanych czynników (w modelu podstawowym), jak i czynników skorygowanych o potencjalne zmienne zakłócające (w modelu rozszerzonym). Wielkość efektu dla poszczególnych zmiennych przedstawiono za pomocą współczynnika ryzyka (*HR*), obliczonego z wykorzystaniem wzoru $HR = e^{Bi}$, gdzie *e* jest podstawą logarytmu naturalnego, a *Bi* to estymowany współczynnik dla tego predyktora w modelu. Istotność modelu i poszczególnych zmiennych oceniono z wykorzystaniem testów współczynnika wiarygodności, Walda oraz score.

Wyniki zastosowanych testów statystycznych uznano za istotne statystycznie, gdy prawdopodobieństwo testowe było mniejsze niż 5% ($p < 0,05$). Analizy statystycznej dokonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel i programu Statistica 13.1.

Analizy przeprowadzono przy użyciu języka statystycznego *R* [78] w systemie Windows 10 Pro 64 bit (kompilacja 19045), przy użyciu pakietów *car* [79], *sjPlot* [80], *parameters* [81], *performance* [82], report [83], *ggsurvfit* [84], *gtsummary* [85], survival [86], *ggplot2* [87] i *dplyr* [88].

4. WYNIKI

4.1. Wyniki oceny grupy badanej przed rozpoczęciem leczenia

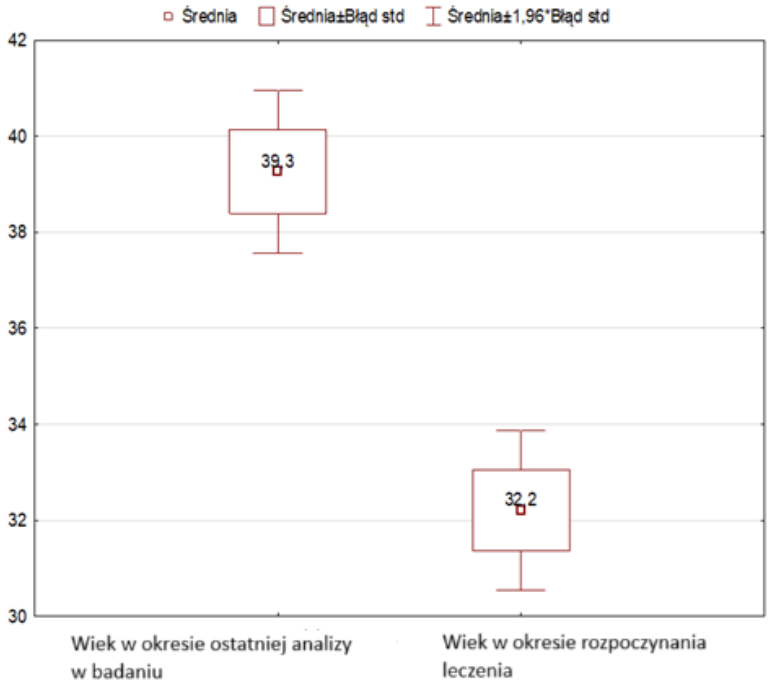
4.1.1. Statystyka opisowa grupy badanej dla zmiennych demograficznych i klinicznych

Do grupy badanej włączono 165 pacjentów z RRMS, którzy w okresie od 2013 do 2022 roku rozpoczęli i kontynuowali leczenie immunomodulujące w ramach programów lekowych.

65% (n = 107) badanych stanowiły kobiety, a stosunek K/M w grupie wyniósł 1,85/1.

Najmłodszy uczestnik badania miał 19 lat, najstarszy 70 lat, średnia wieku wyniosła 39,3 roku (SD=11,1). W okresie rozpoczynania leczenia średnia wieku wynosiła 32,2 lat (SD=10,9).

Najwcześniej terapię podjęto w wieku 14 lat, a najpóźniej w wieku 62 lat. Współczynnik zmienności na poziomie 34% świadczy o większym zróżnicowaniu wieku w chwili rozpoczęcia leczenia niż w okresie ostatniej analizy w badaniu. Najczęściej podejmowano leczenie w wieku 31, 32 i 33 lata (Ryc. 5).



Rycina 5. Średnia wieku badanych w okresie rozpoczynania leczenia i w okresie ostatniej analizy w badaniu

Średnia czasu, jaki upłynął od pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia, to około 29 miesięcy. Współczynnik zmienności na poziomie 111% świadczy o bardzo dużym zróżnicowaniu czasu od pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 6.

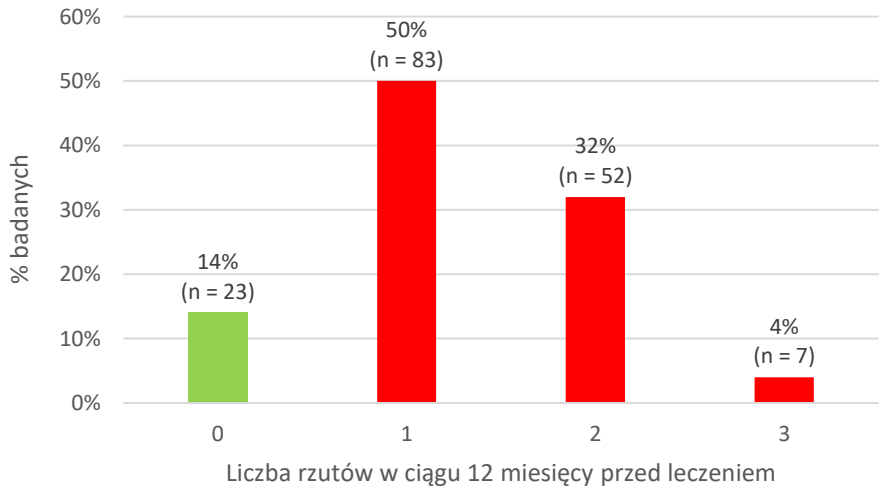
Tabela 6. Podstawowe statystyki czasu od pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia

	N	Średnia	Me	Mo	N_{Mo}	Min	Maks	Odch. std	V_z
Czas od pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia [w mies.]	165	28,9	14	4	13	1	120	32,1	111%

4.1.2. Wyniki oceny aktywności rzutowej przed rozpoczęciem leczenia

ARR przed leczeniem w grupie badanej wynosił 1,26.

U połowy badanych zanotowano obecność 1 rzutu choroby w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem terapii (Ryc. 6).



Rycina 6. Aktywność rzutowa przed rozpoczęciem leczenia

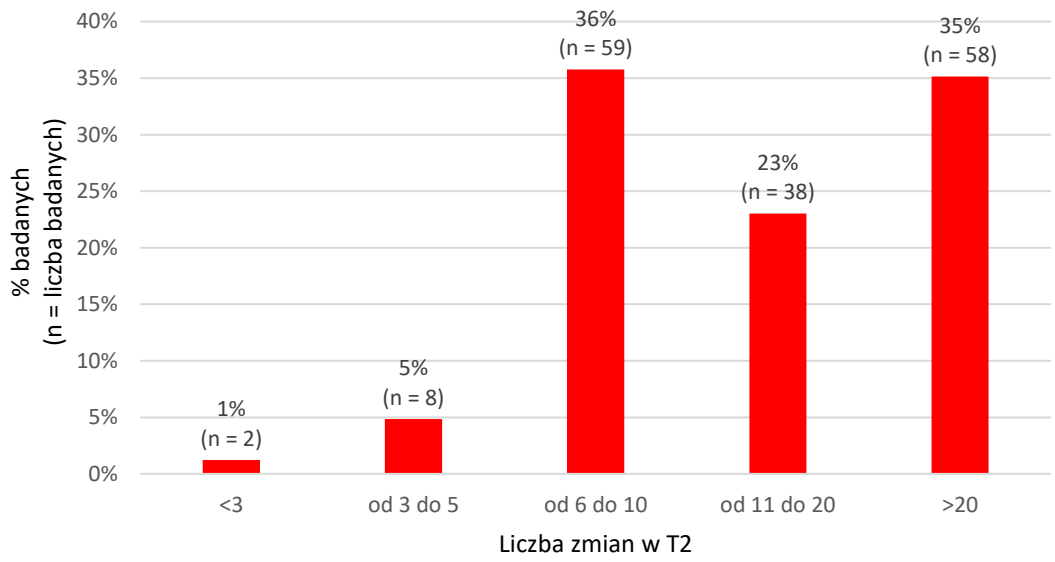
4.1.3. Wyniki oceny radiologicznej przed rozpoczęciem leczenia

Wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie MR mózgowia przed rozpoczęciem leczenia. Oceniono liczbę zmian w sekwencji T2 oraz zmian Gd+.

4.1.3.1. MRI mózgowia

LICZBA ZMIAN W T2

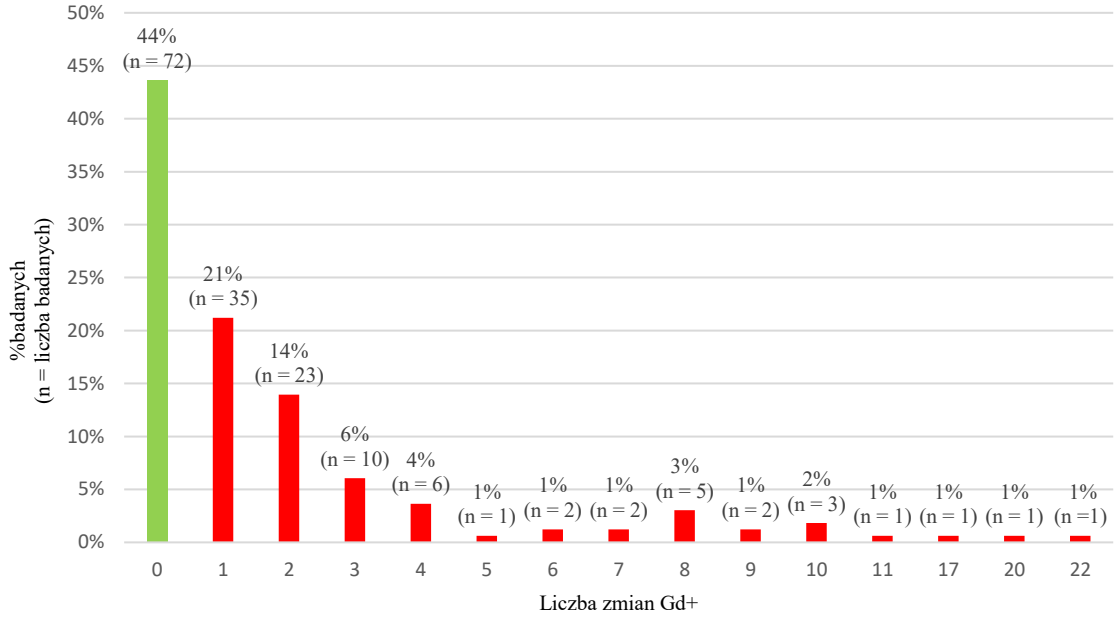
U większości badanych stwierdzono 6–10 zmian w MRI mózgowia (36%) lub > 20 zmian (35%), najmniejsza liczba zmian T2 wynosiła < 3 i zanotowano ją jedynie u 1% pacjentów (Ryc. 7).



Rycina 7. Liczba zmian w T2 w badaniu MR mózgowia przed rozpoczęciem leczenia

LICZBA ZMIAN W GD+

U 44% badanych nie stwierdzono zmian Gd+ w badaniu poprzedzającym inicjację leczenia, 1–2 zmiany Gd+ stwierdzono u 35% pacjentów. Maksymalna liczba zmian Gd+ wyniosła 22, ale stwierdzono ją jedynie u 1% chorych (Ryc. 8).



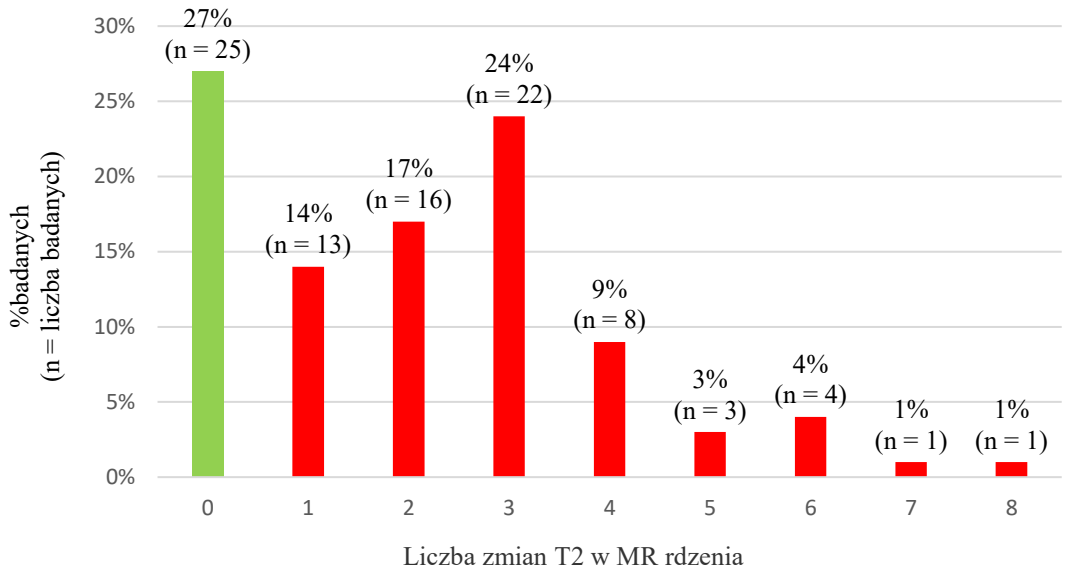
Rycina 8. Liczba zmian w Gd+ w badaniu MR mózgowia przed rozpoczęciem leczenia

4.1.3.2. MRI rdzenia kręgowego

Przed rozpoczęciem leczenia u części badanych, oprócz badania MR mózgowia, wykonano również MR rdzenia kręgowego (odcinka C i/lub Th). Badaniem MR rdzenia objęto 93 chorych (56%). Zmiany demielinizacyjne rdzenia oceniono, uwzględniając ogniska widoczne w sekwencji T2 oraz ogniska Gd+.

ZMIANY W RDZENIU – LICZBA ZMIAN W T2

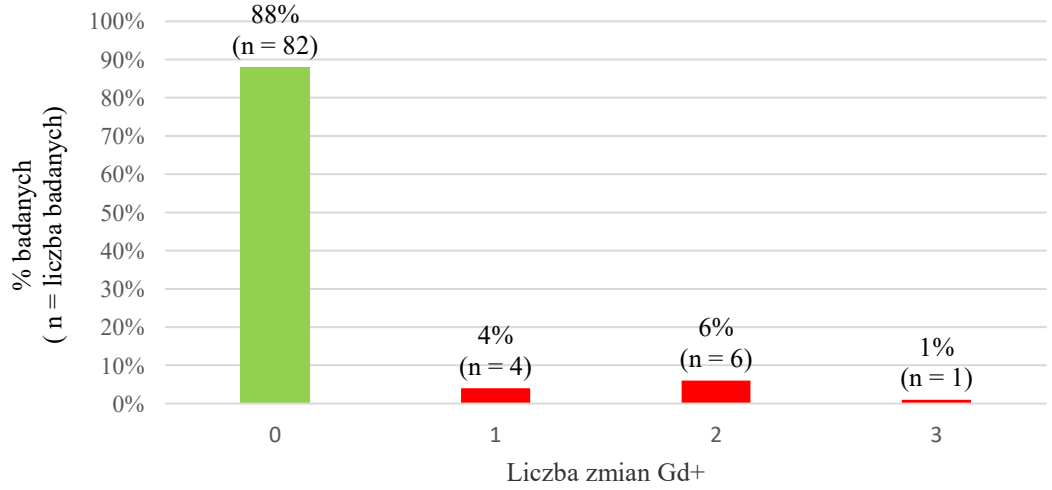
U ponad połowy pacjentów (55%) stwierdzano 2–4 zmian w sekwencji T2 w badaniu MR rdzenia. U 27% badanych nie stwierdzono zmian T2 w rdzeniu kręgowym (Ryc. 9).



Rycina 9. Liczba zmian T2 w MRI rdzenia kręgowego przed rozpoczęciem leczenia

ZMIANY W RDZENIU – LICZBA ZMIAN GD+

U 88% badanych nie stwierdzano zmian GD+ w badaniu MR rdzenia kręgowego przed rozpoczęciem leczenia (Ryc.10).



Rycina 10. Liczba zmian Gd+ w MRI rdzenia kręgowego przed rozpoczęciem leczenia

4.1.4. Wynik oceny wartości w skali EDSS przed rozpoczęciem leczenia

W grupie badanych w chwili rozpoczęcia leczenia najczęściej odnotowywano wartość EDSS = 1 (47%) oraz 1,5 (26%), zaś najrzadziej EDSS ≥ 3 (Tab. 7).

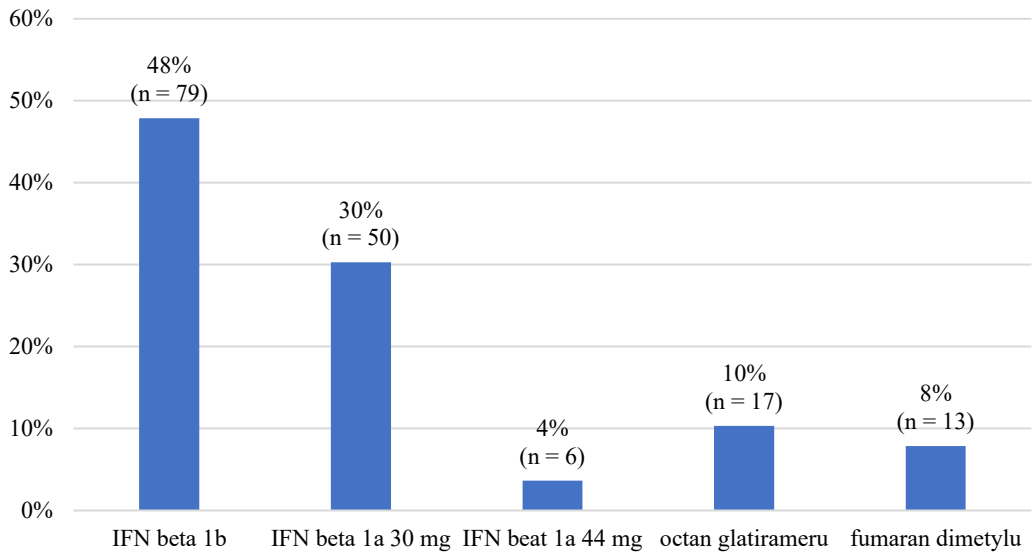
Średnia EDSS wyniosła 1,43 (SD = 0,63), a mediana = 1 (0–3,5).

Tabela 7. EDSS przy rozpoczęciu leczenia

EDSS	Liczba badanych	% badanych
0	6	4%
1	78	47%
1,5	43	26%
2	18	11%
2,5	10	6%
3	5	3%
3,5	5	3%

4.1.5. Rodzaj leku pierwszego wyboru

W grupie badanej zastosowano leczenie dostępne w ramach programu lekowego NFZ. Wyboru leku dokonywano indywidualnie w oparciu o dane kliniczne, uwzględniając jednocześnie preferencje pacjentów dotyczące formy podania. U 152 (92%) pacjentów zastosowano terapie iniekcyjne (interferony i octan glatirameru), lek doustny (fumaran dimetylu) otrzymało 13 chorych (8%) (Ryc.11).



Rycina 11. Lek pierwszego wyboru w grupie badanej

4.2. Ocena odpowiedzi na leczenie po 12 mies. terapii

4.2.1. Charakterystyka i podział grupy badanej po 12 mies. leczenia – w zależności od rodzaju aktywności klinicznej i radiologicznej

Po 12 mies. leczenia lekiem pierwszego wyboru wyłoniono 3 grupy badanych w zależności od obecności lub braku cech aktywności choroby takich jak: obecność rzutów, aktywność radiologiczna lub zmiana punktacji EDSS.

Grupa I – stabilni (47%) – pacjenci, u których nie obserwowano żadnej aktywności choroby (brak rzutów, brak nowych z mian w MRI, brak progresji w EDSS (6-mCDP). W oparciu o przyjęte kryteria stwierdzono, że grupa I utrzymała parametr NEDA-3 po 12 mies. terapii, kontynuowano dotychczasowe leczenie.

Grupa II – częściowo aktywni (48%) – pacjenci, u których stwierdzano aktywność kliniczną lub radiologiczną lub obie, ale którzy nie spełniali obowiązujących w tym czasie kryteriów eskalacji terapii.

W oparciu o rodzaj aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 mies. w obrębie grupy II wyodrębniono pacjentów, u których w ciągu 12 mies. leczenia obserwowano wyłącznie aktywność kliniczną (rzutową) – grupa IIa, pacjentów, którzy mimo stabilności klinicznej w kontrolnym badaniu MR mózgowia wykazali obecność nowych zmian T2 lub Gd+- grupa IIb oraz pacjentów, u których stwierdzano zarówno rzuty choroby, jak i nowe zmiany demielinizacyjne w badaniu MR mózgowia – grupa IIc.

Grupa III – aktywni (5%) – pacjenci, u których stwierdzono zarówno aktywność kliniczną, jak i radiologiczną i spełniali oni kryteria eskalacji terapii do HET. U wszystkich badanych w tej grupie dokonano zmiany leczenia po 12 mies. (Ryc. 4).

Charakterystykę parametrów wyjściowych w poszczególnych grupach przedstawiono w Tab. 8 i Tab. 9.

Tabela 8. Charakterystyka parametrów wyjściowych w grupach I, II, III (Test U Manna-Whitneya, Test chi-kwadrat, Test median)

Parametr		Dane grupy I (stabilni) (n = 77)	Dane grupy II (częściowo aktywni) (n = 80)	Dane grupy III (aktywni) (n = 8)	p
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia	$[x \pm \sigma]$ **Mediana** **(zakres)**	34,9 ± 10,9 34 (14–59)	30,3 ± 10,4 31 (14–62)	25,5 ± 8,5 21,5 (17–41)	**0,0072**
Płeć – n (%)	**kobiety** **mężczyźni**	51 (66%) 26 (34%)	50 (62%) 30 (38%)	6 (75%) 2 (25%)	0,7334
Punktacja w skali EDSS przy rozpoczynaniu leczenia	$[x \pm \sigma]$ **Mediana** **(zakres)**	1,48 ± 0,68 1 (0–3,5)	1,39 ± 0,7 1,25 (0–3,5)	1,25 ± 0,38 1 (1–2)	0,6276
Czas od pierwszych objawów do leczenia (mies.)	$[x \pm \sigma]$ **Mediana** **(zakres)**	33,6 ± 31,9 24,5 (1–120)	26,7 ± 32,8 10,5 (1–120)	5,3 ± 3,9 4 (2–14)	**0,0005**
Liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy przed leczeniem **ARR (95%Cl)**	**0** **1** **2** **3**	14 (18%) 39 (51%) 22 (28%) 2 (3%) 1,16 (0,99–1,32)	9 (11%) 40 (50%) 26 (33%) 5 (6%) 1,34 (1,17–1,51)	0 (0%) 4 (50%) 4 (50%) 0 (0%) 1,50 (1,05–1,95)	0,5156 0,2138
Liczba zmian T2 w badaniu MR mózgowia (przy rozpoczynaniu leczenia)	**< 3** **3–5** **6–10** **11–20** **> 20**	0 (0%) 5 (7%) 24 (31%) 17 (22%) 31(40%)	2 (3%) 3 (4%) 30 (37%) 19 (24%) 26 (32%)	0 (0%) 0 (0%) 5 (62%) 2 (25%) 1 (13%)	0,5126
Liczba zmian Gd+ w badaniu MR mózgowia (przy rozpoczynaniu leczenia)	$[x \pm \sigma]$ **Mediana** **(zakres)**	1,21 ± 2,26 0 (0–10)	2,6 ± 4,23 1 (0–22)	2,87 ± 3,09 2 (0–10)	**0,0005**

Tabela 9. Charakterystyka parametrów wyjściowych w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna Whitneya, Test chi-kwadrat, Test median)

Parametr	IIa		IIb		IIc		Ogół		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	24	30%	32	40%	24	30%	80	100%	
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia [$\bar{x} \pm \sigma$] Mediana (zakres)	34 ± 9,1 35,5 17–50		28 ± 9,1 28 14–46		29 ± 12,2 30,5 14–62		30 ± 10,4 31,0 14–62		0,035
Płeć kobiety mężczyźni	17 7	71 29	19 13	59 41	14 10	58 42	50 30	67 33	0,599
Punktacja w skali EDSS przy rozpoczynaniu leczenia [$\bar{x} \pm \sigma$] Mediana (zakres)	1,66 ± 0,84 1,5 1–3,5		1,14 ± 0,58 1 0–2,5		1,46 ± 0,67 1,5 0–3		1,39 ± 0,72 1,25 0–3,5		0,242
Czas od pierwszych objawów do leczenia (mies.) [$\bar{x} \pm \sigma$] Mediana (zakres)	33,1 ± 37, 14 2–120		23,2 ± 30, 8,5 1–120		24,9 ± 31, 12,5 2–120		26,7 ± 32,8 10,5 1–120		0,575
Liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy przed leczeniem 0 1 2 3	1 11 10 2	4 46 42 6	6 16 9 1	19 50 28 3	2 13 7 2	8 55 29 8	9 40 26 5	11 50 33 6	0,577
Liczba zmian T2 w badaniu MR mózgowia (przy rozpoczynaniu leczenia) Mniej niż 3 Od 3 do 5 Od 6 do 10 Od 11 do 20 Więcej niż 20	0 1 10 6 7	0 4 42 25 29	2 0 9 9 12	6 0 28 28 37	0 2 11 4 7	0 8 46 17 29	2 3 30 19 26	2 4 37 24 32	0,428
Liczba zmian Gd+ w badaniu MR mózgowia (przy rozpoczynaniu leczenia) [$\bar{x} \pm \sigma$] Mediana (zakres)	2,92 ± 5,9 1 0–22		2,81 ± 3,93 1 0–17		2,00 ± 2,26 1 0–8		2,6 ± 4,23 1 0–22		0,710

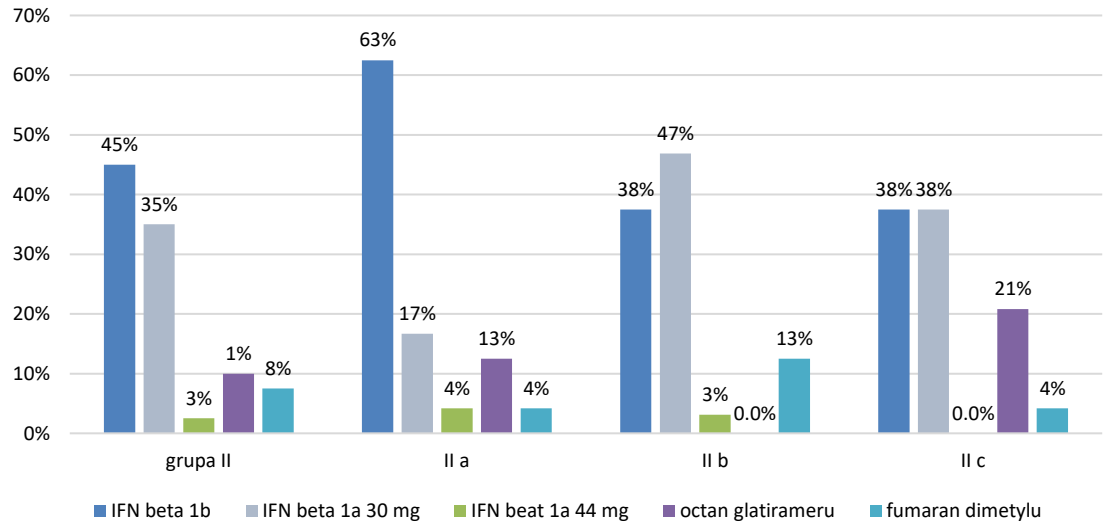
4.2.2. Rodzaj leku pierwszego wyboru w poszczególnych grupach

W grupach I, II, III najczęstszym stosowanym lekiem był interferon, w gr. I i II był to IFN beta 1b, a w gr III IFN beta 1a im. W grupie I i II stosowano również octan glatirameru. W grupie III nie stosowano IFN beta 1a sc i octanu glatirameru (Tab. 10).

Tabela 10. Rodzaj leku pierwszego wyboru w poszczególnych grupach

Rodzaj leku pierwszego wyboru	Dane całej grupy n = 165	Dane grupy I n = 77	Dane grupy II n = 80	Dane grupy III n = 8
IFN beta 1b	79 (48%)	40 (52%)	36 (45%)	3 (37%)
IFN beta 1a im.	50 (30%)	18 (23%)	28 (35%)	4 (50%)
IFN beta 1a sc.	6 (4%)	4 (5%)	2 (5%)	0 (0%)
GA	17 (10%)	9 (12%)	8 (10%)	0 (0%)
DMF	13 (8%)	6 (8%)	6 (5%)	1 (13%)
Ogół	165 (100%)	78 (100%)	80 (100%)	8 (100%)

Nieco większe różnice w wyborze leku zaobserwowano w obrębie podgrup IIa, IIb i IIc. W gr. IIa u 62% badanych stosowano IFN beta 1b, w grupie IIb najczęstszym wyborem był IFN beta 1a im (47%), natomiast w grupie IIc u takiej samej liczby chorych zastosowano IFN beta 1a im i IFN beta 1b (38%). W grupie IIb żaden z pacjentów nie był leczony octanem glatirameru, a w grupie IIc nie zastosowano IFN beta 1a s.c (Ryc. 12).



Rycina 12. Rodzaj leku pierwszego wyboru w podgrupach IIa, IIb, IIc

4.2.3. Ocena cech aktywności choroby w grupach badanych po 12 mies.

4.2.3.1. Wyniki oceny aktywności rzutowej w grupach po 12 mc

U pacjentów z gr. I nie odnotowano żadnej aktywności klinicznej w ciągu pierwszych 12 mies. terapii, natomiast u wszystkich pacjentów z grupy III stwierdzono wystąpienie minimum 2 rzutów choroby. W grupie II u 47 (47/80; 59%) pacjentów

obserwowano wystąpienie przynajmniej 1 rzutu choroby. Łącznie 55 badanych miało przynajmniej 1 rzut w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia (55/165; 33%).

Najwyższy ARR stwierdzono w grupie III (ARR = 2,12), zaś najniższy w grupie 1 (ARR = 0).

Stwierdzono wysoką istotność statystyczną w zakresie różnic ARR pomiędzy poszczególnymi grupami (Tab. 11).

Tabela 11. ARR po 12 mies. w grupach I, II, III (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

	ARR	**N**	**Odch. std**	**Min**	**Maks**	**Me**	**Porównanie**
STABILNI (gr. I)	0	77	0	0	0	0	**I-II-III → p = 0,0000** **I-II → p = 0,0000** **I-III → p = 0,0000** **II-III → p = 0,0007**
CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	0,70	80	0,66	0	2	1	
AKTYWNI (gr. III)	2,12	8	0,35	2	3	2	
Ogół	0,44	165	0,76	0	3	1	

Aktywność rzutowa w grupie II – w podziale na podgrupy

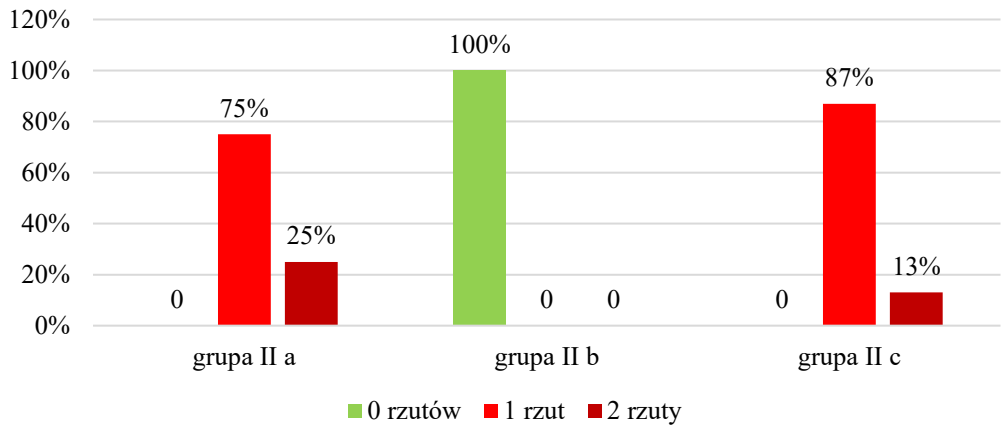
Przeanalizowano pacjentów w podgrupach IIa, IIb i IIc pod względem aktywności rzutowej po 12 mies. leczenia.

W grupie II łącznie u 38 pacjentów stwierdzono minimum 1 rzut, w tym 18 należało do grupy IIa, a 20 do grupy IIc. U 9 pacjentów wystąpiły 2 rzuty choroby, 6 z nich należało do grupy IIa, a 3 do grupy IIc.

Obserwowano aktywność rzutową wyłącznie w podgrupach IIa i IIc.

W grupie IIa 1 rzut choroby wystąpił u 18 (75%), zaś 2 rzuty u 6 pacjentów (25%).

W grupie IIc 1 rzut zanotowano u 20 pacjentów (87%), a 2 rzuty u 3 (13%) (Ryc.13).



Rycina 13. Aktywność rzutowa w podgrupach IIa, IIb, IIc po 12 mies.

Przeanalizowano ciężkość rzutów w poszczególnych podgrupach i wykazano, że rzuty umiarkowane notowano częściej w grupie IIc, natomiast rzuty ciężkie wyłącznie w grupie IIc.

W większości przypadków po zaostrzeniu klinicznym obserwowano całkowite lub częściowe wycofanie się objawów, w 1 przypadku nie obserwowano poprawy mimo leczenia.

Aktywność rzutową w poszczególnych podgrupach porównano testem ANOVA Kruskala-Wallisa – wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy gr. IIa, IIb, IIc. Porównano również grupy parami w teście U Manna-Whitneya – różnice pomiędzy grupami IIa i IIb oraz IIb i IIc były istotne statystycznie. Takiej zależności nie obserwowano pomiędzy grupami IIa i IIc (Tab. 12).

Tabela 12. ARR po 12 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa)

	GRUPA II	**GRUPA IIA**	**GRUPA IIB**	**GRUPA IIC**	**PORÓWNANIE**
ARR (95%CL)	0,70 (0,55–0,84)	1,25 (1,06–1,44)	0	1,08 (0,91–1,26)	**IIA-IIB-IIC → 0,0000** **IIA-IIB → 0,0000** **IIB-IIC → 0,0000** IIA-IIC → 0,1883

4.2.3.2. Wyniki oceny aktywności radiologicznej w grupach po 12 mies.

Po upływie 12 mies. leczenia aktywność radiologiczną (wystąpienie w MRI przynajmniej 1 nowej zmiany T2 lub przynajmniej 1 zmiany Gd+) stwierdzono u 63 badanych (63/165; 38%) – 55 osób z grupy II i 8 osób z gr. III.

Średnia liczba nowych zmian T2 oraz Gd+ była najwyższa w grupie III.

Różnice pomiędzy grupami były wysoce istotne statystycznie (Tab. 13).

Tabela 13. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ po 12 mies. w grupach I, II, III. (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa

	Grupa I Stabilni (N = 77)	**Grupa II Częściowo aktywni (N = 80)**	**Grupa III Aktywni (N = 8)**	**Porównanie**
Liczba nowych zmian **T2** po 12 mies.	M = 0 SD = 0 Me = 0 Range (0–0)	M = 1,29 SD = 1,71 Me = 1 Range (0–10)	M = 5 SD = 2,62 Me = 4 Range (3–10)	**I-II-III → p = 0,0000** **I-II → p = 0,0000** **I-III → p = 0,0000** **II-III → p = 0,0000**
Liczba nowych zmian **Gd+** po 12 mies.	M = 0 SD = 0 Me = 0 Range (0–0)	M = 0,8 SD = 1,79 Me = 0 Range (0–10)	M = 3,5 SD = 2,97 Me = 2 Range (2–10)	**I-II-III → p = 0,0000** **I--II → p = 0,0009** **I-III → p = 0,0000** **II-III → p = 0,0000**

Aktywność radiologiczna w grupie II – w podziale na podgrupy

U 55 (69%) badanych z grupy II zaobserwowano aktywność radiologiczną (tzn. wystąpienie przynajmniej 1 nowej zmiany T2 lub GD+ w badaniu MR mózgowia po 12 miesiącach leczenia). U 46 pacjentów wykazano obecność przynajmniej 1 nowej zmiany T2 (24 badanych z grupy IIb i 22 z gr. IIc), zaś u 9 wyłącznie zmiany Gd+ (1 pacjentów z grupy IIc, 8 pacjentów z grupy IIb).

24 pacjentów z grupy IIc i 32 pacjentów z grupy IIb wykazało jakąkolwiek aktywność radiologiczną.

Najwyższą średnią liczbę nowych zmian zarówno T2 jak i Gd+ zanotowano w grupie IIc.

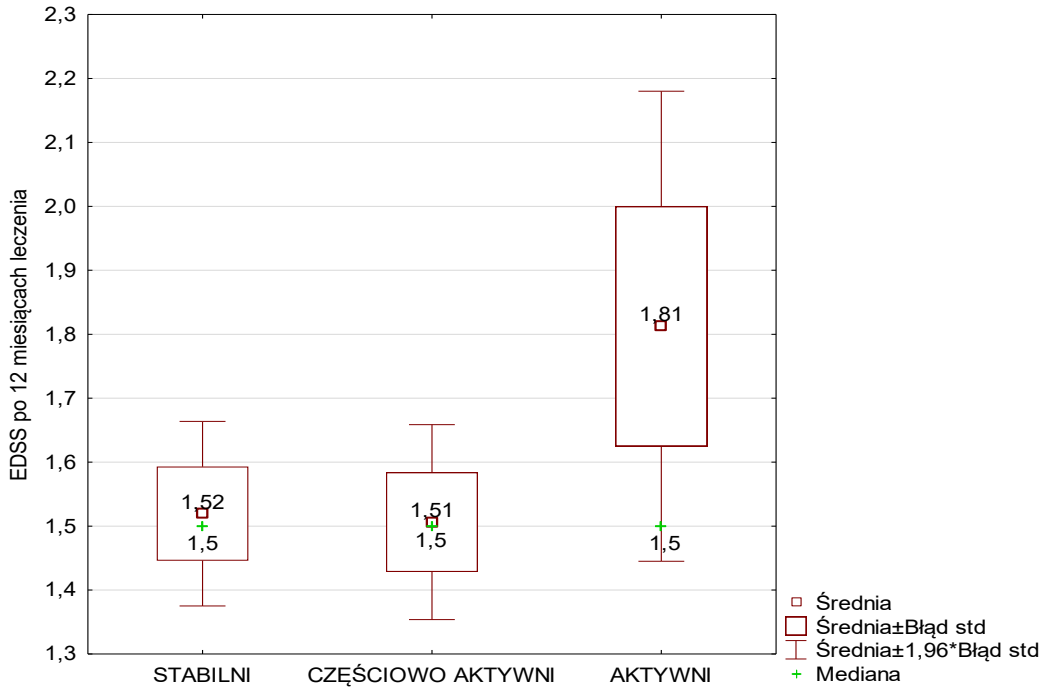
Różnice między grupami były wysoce istotne statystycznie w zakresie liczby nowych zmian T2 (p = 0,0000), jedynie porównanie grup IIb/IIc nie wykazało istotności statystycznej. Wykazano istotną zależność statystyczną pomiędzy grupami IIa i IIc w zakresie ilości nowych zmian Gd+ po 12 mies. (Tab. 14).

Tabela 14. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ po 12 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
Liczba nowych zmian **T2** po 12 mies.	M = 1,29 SD = 1,71 Me = 1 Range (0–10)	M = 0; SD = 0 Me = 0 Range (0–10)	M = 1,72 SD = 1,99 Me = 1 Range (0–10)	M = 2 SD = 1,47 Me = 2 Range (0–6)	**IIA-IIB-IIC → 0,0000** **IIA-IIB → 0,0000** IIB-IIC → 0,7666 **IIA-IIC → 0,0001**
Liczba nowych zmian **Gd+** po 12 mies.	M=0,8 SD=1,79 Me=0 Range (0-10)	M=0 SD=0 Me=0 Range (0-10)	M=0,88 SD=1,48 Me=1 range (0-8)	M=1,5 SD=2,62 Me=0,5 Range (0-10)	**IIA-IIB-IIC → 0,0122** IIA-IIB → 0,1475 IIB-IIC → 0,3709 **IIA-IIC → 0,0091**

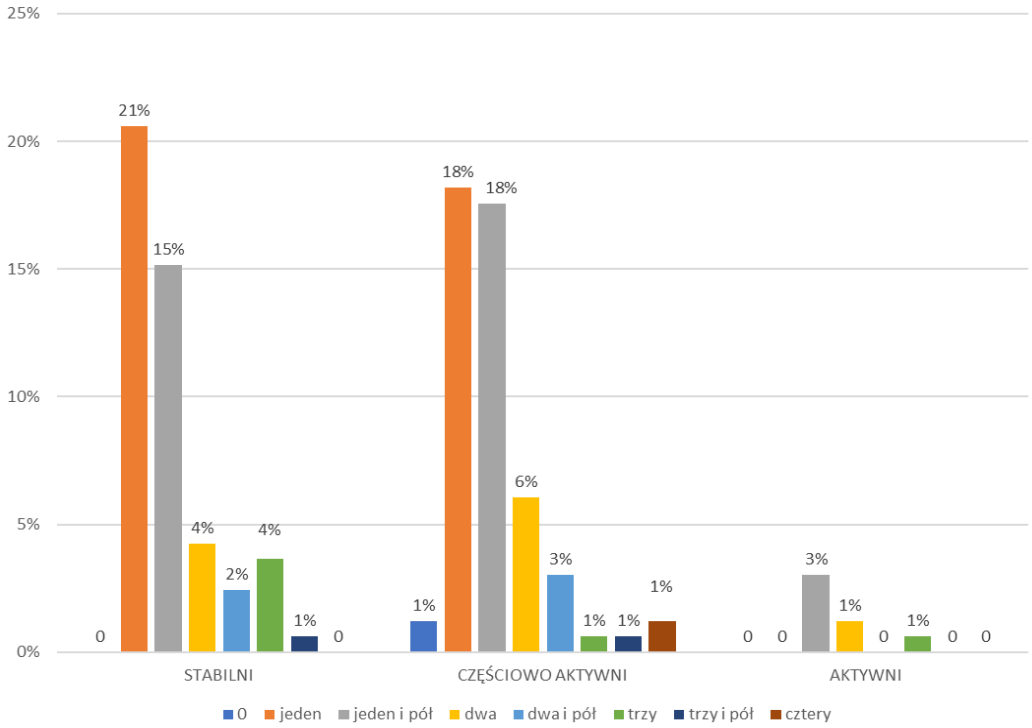
4.2.3.3 Wyniki oceny punktacji EDSS w grupach po 12 mies.

Po 12 mies. obserwacji najwyższe średnie wartości punktacji w skali EDSS stwierdzono w grupie III (1,81), a najniższe w grupie II (Ryc.14).



Rycina 14. Wykres pudełkowy punktacji EDSS w podziale na grupy aktywności (średnie i mediany)

W grupie I i II najczęściej stwierdzano EDSS = 1 oraz EDSS = 1,5, najwyższy EDSS = 4,0 zanotowano w grupie II (Ryc.15).



Rycina 15. Punktacja w skali EDSS w podziale na grupy aktywności (ujęcie jakościowe)

Sprawdzono testem ANOVA Kruskala-Wallisa, czy istnieje zależność między przynależnością do grupy a punktacją w skali EDSS. Do badań przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Z analizy wynika, że nie istnieją różnice w badanych grupach $p < \alpha$ ($p = 0,1460$).

Sprawdzono również różnice parami pomiędzy grupami przy pomocy testu U Manna-Whitneya. Test również nie wykazał istotnych różnic w punktacji EDSS pomiędzy parami grup (Tab. 15).

Tabela 15. Wynik punktacji w skali EDSS po 12 mies. w grupach I, II, III (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

	N	Średnie	Odch. std	Min.	Maks.	Me	Porównanie
STABILNI (gr. I)	77	1,52	0,65	1	3,5	1,5	I-II-III → p = 0,1460 I-II → p = 0,8625 I-III → p = 0,0663 II-III → p = 0,0652
CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	80	1,51	0,70	0	4	1,5	
AKTYWNI (gr. III)	8	1,81	0,53	1,5	3	1,5	
Ogół	165	1,53	0,67	0	4	1,5	

Wynik punktacji w skali EDSS po 12 mies. w grupie II – podgrupy

Najwyższą średnią punktację w skali EDSS po 12 mies. leczenia lekiem pierwszego wyboru stwierdzono w grupie IIa. Porównanie między grupami wykazało

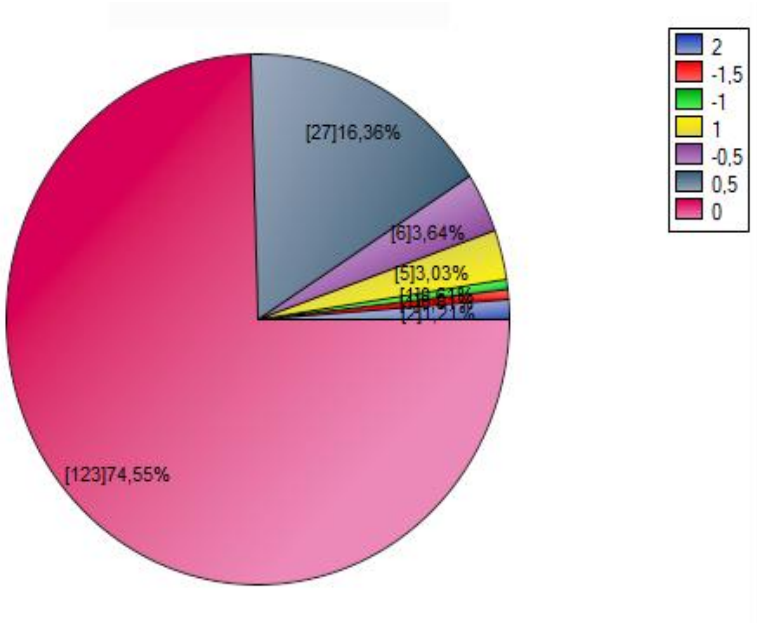
istotność statystyczną, sprawdzono również różnice parami między grupami i tu stwierdzono istotność statystyczną punktacji EDSS pomiędzy grupami IIa i IIb (Tab. 16).

Tabela 16. Wynik punktacji w skali EDSS po 12 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa II A N = 24	Grupa II B N = 32	Grupa II C N = 24	Porównanie
EDSS	M = 1,51 SD = 0,7 Md = 1,5 Range (0–4)	M = 1,81 SD = 0,82 Md = 1,5 Range (1–4)	M = 1,22 SD = 0,51 Md = 1 Range (0–2,5)	M = 1,58 SD = 0,65 Md = 1,5 Range (1–3,5)	**IIA-IIB-IIC → 0,0045** **IIA-IIB → 0,0024** **IIB-IIC → 0,0492** IIA-IIC → 0,2818

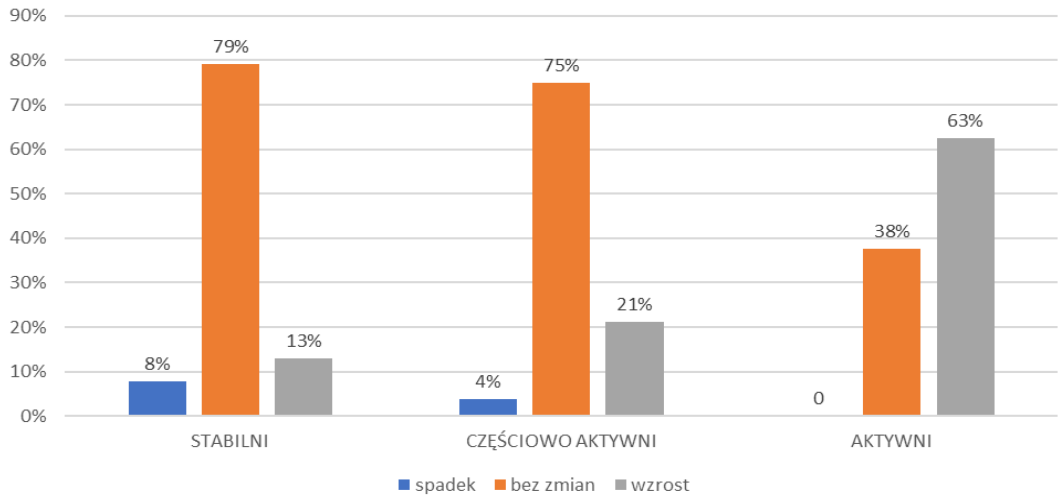
4.2.3.4. Zmiana w punktacji EDSS w grupach po 12 mies.

Po 12 mies. leczenia zmianę w punktacji w skali EDSS zaobserwowano u 42 (25%) pacjentów i najczęściej był to wzrost punktacji EDSS o 0,5 pkt. (Ryc. 16).



Rycina 16. Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupie badanej po 12 mies.

Największy odsetek pacjentów ze wzrostem w punktacji EDSS zanotowano w gr. III (63%), a najniższy w grupie I (13%) (Ryc.17).



Rycina 17. Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupach I, II, III po 12 mies.

Dla EDSS policzono zmianę procentową.

- Interpretacja 1 – brak zmiany;
- Powyżej 1 to wzrost: np. 1,03 to wzrost o 3%, 1,56 to wzrost o 56%;
- Poniżej 1 to spadek: np. 0,67 to spadek o 33%, a 0,57 to spadek o 43%.

Z badań wynika, że największy procentowy wzrost punktacji w skali EDSS miał miejsce w grupie III – średnio o 56%, (mediana wskazuje na 50% wzrost EDSS w tej grupie). Najmniejszy wzrost ma miejsce w grupie I – średni wzrost jest na poziomie 4%, a mediana to 1 – czyli brak zmiany. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (p = 0,0015). Porównanie parami między grupami wykazało istotne różnice pomiędzy grupami I/III oraz II/III, nie wykazano różnic w zakresie przyrostu EDSS pomiędzy grupą I i II (Tab. 17).

Tabela 17. Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupach I, II, III (Test ANOVA Kruskala-Wallisa oraz U Manna-Whitneya) – podstawowe statystyki opisowe procentowej zmiany w punktacji w skali EDSS

	Średnie	**N**	**Odch. std.**	**Min.**	**Maks.**	**Me**	**Porównanie**
STABILNI (gr. I)	1,04	77	0,20	0,67	2	1	**I-II-III → p = 0,0015** I-II → p = 0,1068 **I-III → p = 0,0076** **II-III → p = 0,0268**
CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	1,10	80	0,27	0,57	2	1	
AKTYWNI (gr. III)	1,56	8	0,68	1,00	3	1,5	
Ogół	1,09	165	0,29	0,57	3	1	

Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupie II – podgrupy

Poddano analizie zmianę w punktacji w skali EDSS w poszczególnych podgrupach IIa, IIb, IIc, gdzie:

- 1 – brak zmiany,
- powyżej 1 to wzrost: np. 1,03 to wzrost o 3%, 1,56 to wzrost o 56%,
- poniżej 1 to spadek: np. 0,67 to spadek o 33%, a 0,57 to spadek o 43%.

Najwyższy wzrost w punktacji EDSS odnotowano w grupie IIa, zaś najniższy w grupie IIb, jednak różnice te nie były istotne statystycznie (Tab.18).

Tabela 18. Zmiana w punktacji w skali EDSS w podgrupach IIa, IIb IIc (Test ANOVA Kruskala-Wallisa oraz U Manna-Whitneya)

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
Zmiana w punktacji EDSS	M = 1,10 SD = 0,27 Md = 1 Range (0,57–2)	M = 1,15 SD = 0,30 Md = 1 Range (0,57–2)	M = 1,05 SD = 0,25 Md = 1 Range (0,75–2)	M = 1,11 SD = 0,26 Md = 1 Range (0,67–2)	IIA-IIB-IIC → 0,0975 IIA-IIB → 0,1406 IIB-IIC → 0,2174 IIA-IIC → 0,7571

Biorąc pod uwagę przyjęte kryteria progresji niepełnosprawności (wg def. 6-m CDP), stwierdzono, że po upływie 12 mies. leczenia spełniało je tylko 4 badanych – 4/165 (2%) – 2 pacjentów z grupy II (1 z IIa i 1 z IIB), 2 pacjentów z grupy III.

4.2.4. Ocena parametru NEDA-3 po 12 mies. leczenia

Po pierwszych 12 mies. leczenia lekiem pierwszego wyboru 77 pacjentów (47%) nie wykazywało aktywności klinicznej, radiologicznej ani nie spełniało kryteriów progresji niepełnosprawności (6-mCDP). Wszyscy badani należeli do grupy I.

Jednocześnie należy zauważyć, że u 10 pacjentów z grupy I (13%) obserwowano wzrost EDSS, jednak nie spełniający przyjętych kryteriów 6-mCDP.

4.3. Ocena odpowiedzi na leczenie po kolejnych 48 mies. terapii

Po upływie kolejnych 48 miesięcy poddano ocenie odpowiedź na leczenie w poszczególnych grupach. Oceniono aktywność rzutową, radiologiczną oraz progresję niepełnosprawności w każdej z grup.

4.3.1. Wyniki oceny aktywności rzutowej w grupach po kolejnych 48 mies.

W ciągu kolejnych 48 miesięcy obserwowano rzuty u badanych z grup I i II, natomiast nie notowano aktywności rzutowej w grupie III. Największy odsetek pacjentów (70%) wolnych od rzutów w czasie 48 mies. zanotowano w grupie I. Najwyższy ARR = 0,36 stwierdzono w grupie II. Sprawdzono testem ANOVA Kruskala-Wallisa, czy istnieje zależność między przynależnością do grupy a ARR. Z analizy wynika, że różnice były wysoce istotne statystycznie p=0,0000. Sprawdzono również różnice parami pomiędzy grupami przy pomocy testu U Manna-Whitneya –stwierdzono, że różnice pomiędzy grupami I/II i II/III były wysoce istotne statystycznie (Tab. 19).

Tabela 19. ARR po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa)

	Średnie	ARR	N	Odch. std.	Min.	Maks.	Me	Porównanie
STABILNI (gr. I)	0,36	0,08	77	0,61	0	2	0	**I-II-III → p = 0,0000** **I-II → p = 0,0000** I-III → p = 0,0759 **II-III → p = 0,0012**
CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	1,44	0,36	80	1,28	0	4	1	
AKTYWNI (gr. III)	0	0	8	0	0	0	0	
Ogół	0,87	0,22	165	1,13	0	4	0	

Sprawdzono również, czy istnieją różnice pomiędzy podgrupami IIa, IIb, IIc. Najniższy ARR = 0,22 stwierdzono w grupie IIb, zaś najwyższy ARR = 0,51 w grupie IIc. Tutaj również wykazano istotność statystyczną przy porównaniu grup IIb i IIc (p = 0,0007) (Tab. 20).

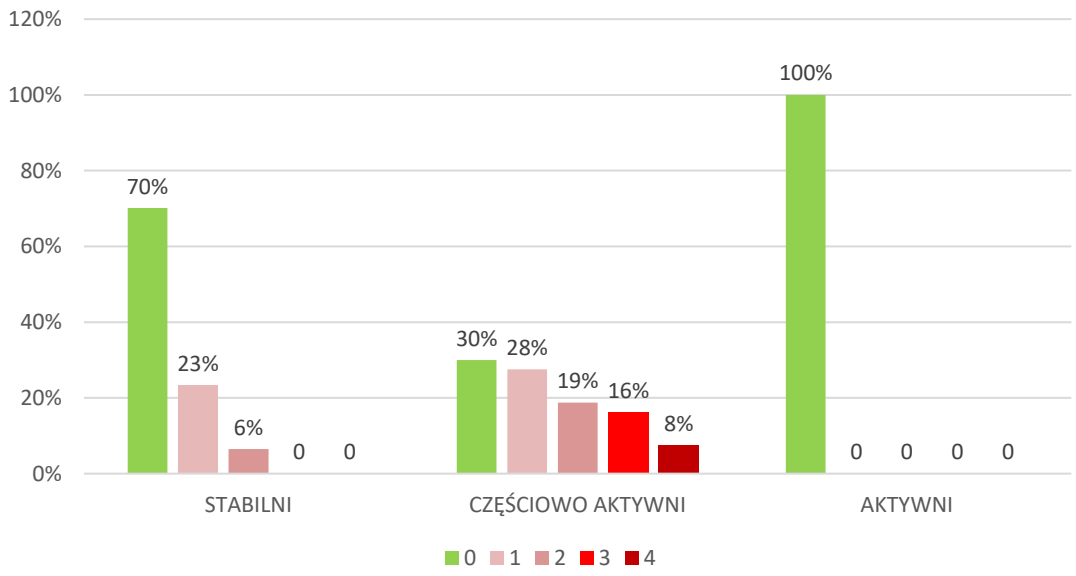
Tabela 20. ARR po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
Liczba rzutów /48 mies. **ARR** (95%Cl)	M = 1,44 SD = 1,28 Md = 1 Range (0–4) **0,36**	M = 1,58 SD = 1,38 Md = 1 Range (0–4) **0,39**	M = 0,88 SD = 0,98 Md = 1 Range (0–3) **0,22**	M = 2,04 SD = 1,27 Md=2 Range (0–4) **0,51**	**IIA-IIB-IIC → 0,0031** IIA-IIB → 0,0528 **IIB-IIC → 0,0007** IIA-IIC → 0,2159

Badanie wykazało, że najwyższy odsetek badanych, u których stwierdzono minimum 1 rzut, obserwowano w grupie II (56 pacjentów – 70% grupy II) (Ryc. 18). W obrębie grupy II największą liczbę rzutów stwierdzono w grupie IIc, gdzie 88%

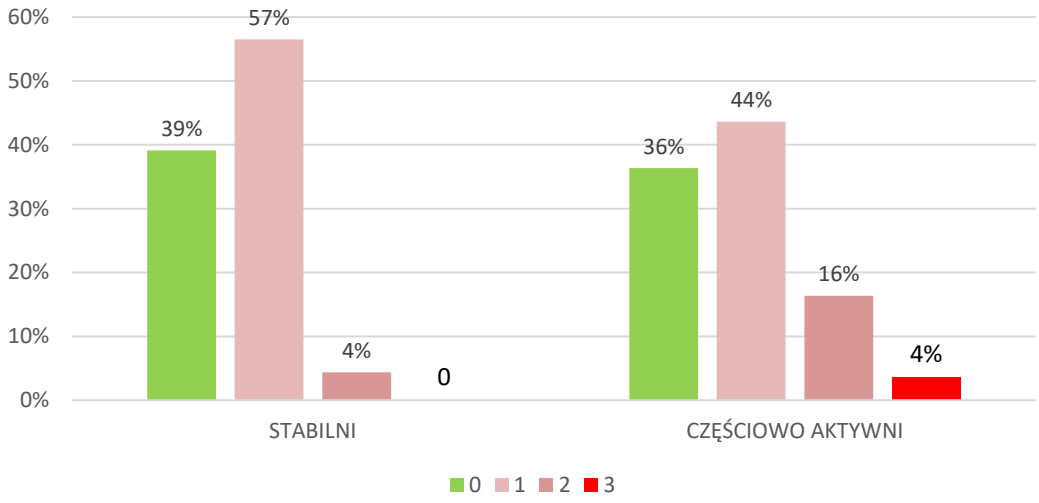
badanych miało minimum 1 rzut, najwyższy odsetek badanych wolnych od rzutów (47%) stwierdzono w grupie IIb.

Sprawdzono, czy przynależność do grupy miała związek z liczbą rzutów. Do badań wykorzystano test niezależności chi kwadrat Pearsona. Z badań wynika, że $p < \alpha$ ($p = 0{,}0000$), dlatego stwierdzić można, że istnieje zależność między liczbą rzutów a rodzajem grupy.

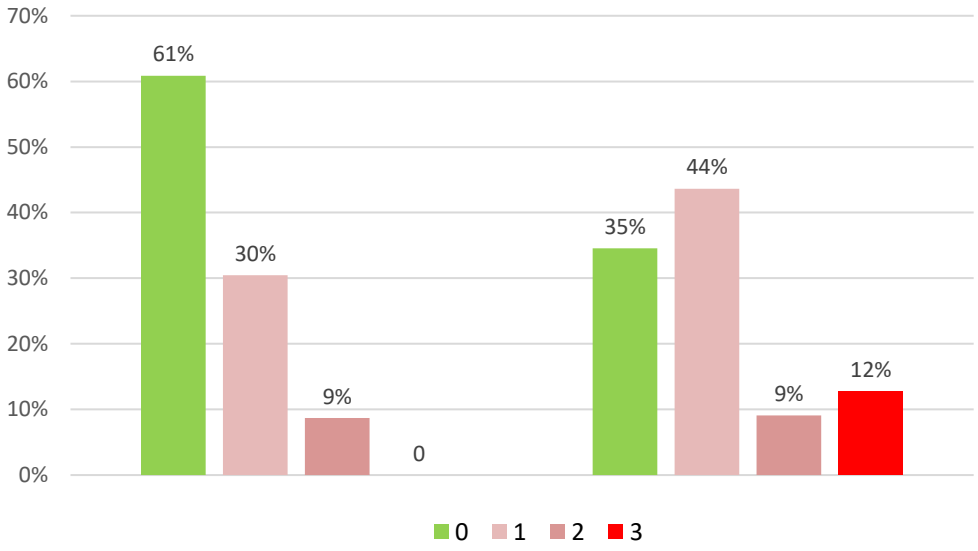


Rycina 18. Aktywność rzutowa w grupach I, II, III po kolejnych 48 mies. obserwacji

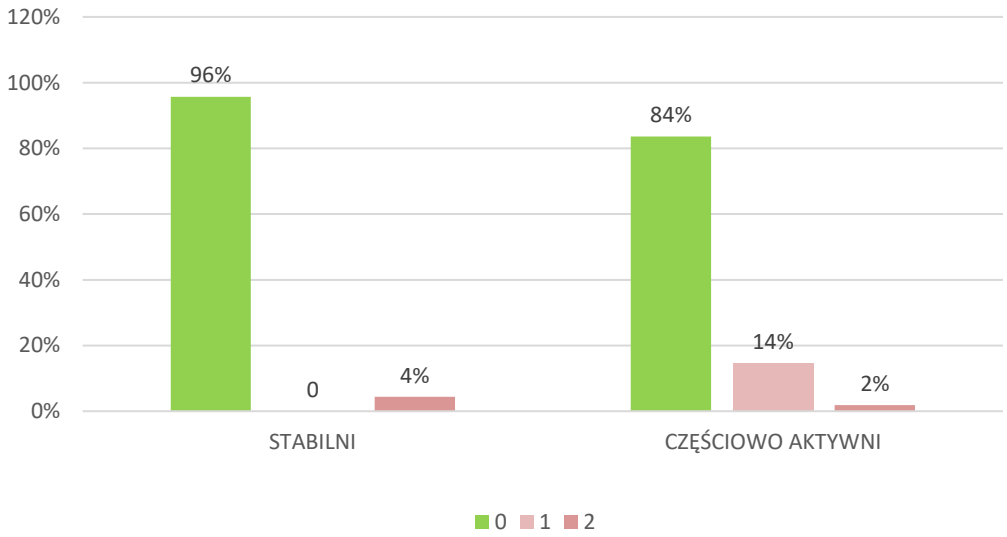
W grupie częściowo aktywnych (gr. II) obserwowano większą liczbę rzutów umiarkowanych i ciężkich niż w grupie I (Ryc. 19, Ryc. 20, Ryc. 21).



Rycina 19. Odsetek rzutów lekkich w grupach I i II po kolejnych 48 mies.



Rycina 20. Odsetek rzutów umiarkowanych w grupach I i II po kolejnych 48 mies.



Rycina 21. Odsetek rzutów ciężkich w grupach I i II po kolejnych 48 mies.

Sprawdzono, czy istnieje zależność pomiędzy stopniem nasilenia rzutów a przynależnością do grupy. Do badań wykorzystano test niezależności chi kwadrat Pearsona. Z badań wynika, że nie ma zależności między liczbą rzutów lekkich a rodzajem grupy ($p > \alpha$; $p = 0{,}7751$), liczbą rzutów umiarkowanych a rodzajem grupy ($p > \alpha$; $p = 0{,}3906$) ani między liczbą rzutów ciężkich a przynależnością do grupy ($p > \alpha$; $p = 0{,}3044$).

Z analizy wynika, że przynależność do grupy miała związek z liczbą rzutów, ale nie ze stopniem ich nasilenia.

4.3.2. Wyniki oceny aktywności radiologicznej w grupach po kolejnych 48 mies.

W wyniku przeprowadzonej obserwacji stwierdzono, że najwyższy odsetek badanych, u których nie opisano nowych zmian T2 w ciągu kolejnych 48 mies. występował w grupie I (64%), podczas gdy w grupach II i III było to odpowiednio 34% i 50%.

U 66% badanych w grupie II opisano minimum 1 nową zmianę T2 w badaniach MR mózgowia wykonywanych w ciągu 48 mies. Pacjentów, u których stwierdzano znaczną liczbę nowych zmian T2 (12–30), obserwowano wyłącznie w grupie II (Tab. 21).

Tabela 21. Liczba nowych zmian T2 w MRI mózgowia w grupach I, II, III po kolejnych 48 mies.

Nowe zmiany w MR T2 łącznie	STABILNI (gr. I)	CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	AKTYWNI (gr. III)	Ogół
0	49	27	4	80
1	11	9	2	22
2	6	9	0	15
3	5	2	0	7
4	3	9	0	12
5	0	2	0	2
6	2	4	0	6
8	0	1	1	2
9	0	3	1	4
10	0	2	0	2
11	1	1	0	2
12	0	1	0	1
14	0	1	0	1
15	0	1	0	1
16	0	2	0	2
17	0	3	0	3
18	0	1	0	1
25	0	1	0	1
30	0	1	0	1
Razem	**77**	**80**	**8**	**165**

Również w zakresie liczby nowych zmian Gd+ najwyższy odsetek badanych wolnych od aktywności radiologicznej w badaniu MR mózgowia występował w grupie I (79%). Ponadto znaczna część pacjentów z grupy III nie wykazywała nowych zmian Gd+ (75%).

W grupie II u 47% pacjentów opisano przynajmniej 1 nową zmianę GD+ w ciągu 48 mies. obserwacji. Również, podobnie jak w przypadku zmian T2, tylko w tej grupie

obserwowano najwyższą liczbę nowych zmian Gd+ u poszczególnych badanych (10–30) (Tab. 22).

Tabela 22. Liczba nowych zmian Gd+ w MRI mózgowia w grupach I, II, III po kolejnych 48 mies.

Nowe zmiany w MR – Gd+ łącznie	STABILNI (gr. I)	CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	AKTYWNI (gr. III)	Ogół
0	61	42	6	109
1	9	12	1	22
2	5	5	0	10
3	1	4	0	5
4	0	2	0	2
5	0	1	0	1
6	1	0	0	1
7	0	1	0	1
8	0	2	0	2
9	0	1	1	2
10	0	1	0	1
11	0	1	0	1
12	0	1	0	1
19	0	1	0	1
23	0	3	0	3
24	0	1	0	1
25	0	1	0	1
30	0	1	0	1
Razem	**77**	**80**	**8**	**165**

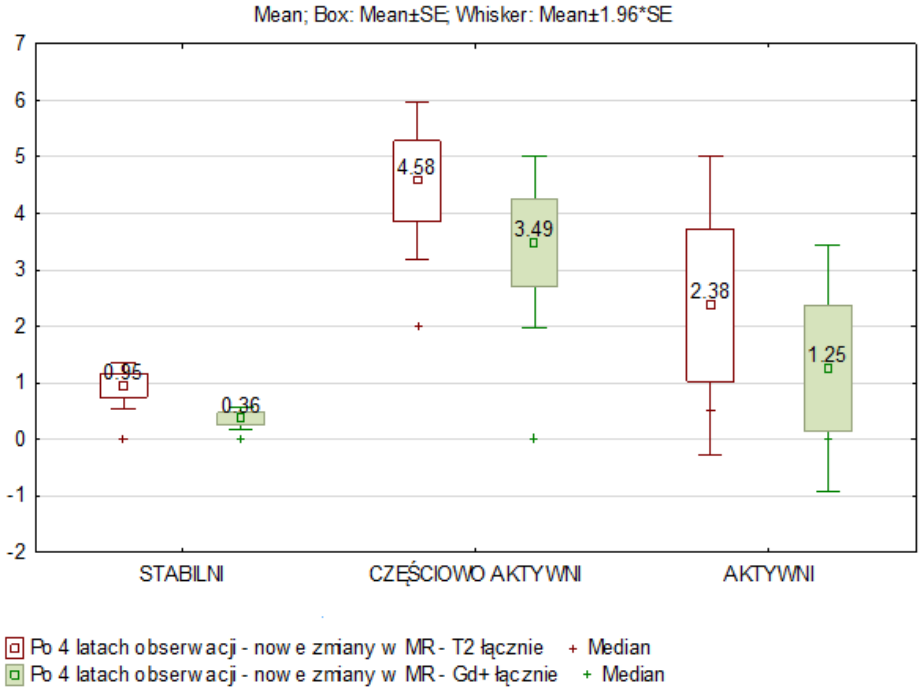
Średnia liczba nowych zmian T2 była najniższa w grupie I (M = 0,95), zaś najwyższa w grupie II (M = 4,58). Sprawdzono testem ANOVA Kruskala-Wallisa, czy istnieje zależność między przynależnością do grupy a liczbą nowych zmian T2. Z analizy wynika, że różnice były wysoce istotne statystycznie p = 0,0000. Sprawdzono również różnice parami pomiędzy grupami przy pomocy testu U Manna-Whitneya – różnice pomiędzy grupami I i II były wysoce istotne statystycznie (p = 0,0000). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami I i III oraz II i III.

Średnia liczba nowych zmian GD+ była również najniższa w grupie I (M = 0,36), a najwyższa w grupie II (M = 3,49). Różnice pomiędzy tymi grupami były wysoce istotne statystycznie (p = 0,0000). Podobnie tutaj nie stwierdzono istotnych różnic między grupami I i III oraz II i III.

Dane przedstawiono w Tab. 23 i na Ryc. 22.

Tabela 23. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III – porównanie (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

Parametr	Grupa I stabilni (N = 77)	Grupa II częściowo aktywni (N = 80)	Grupa III aktywni (N = 8)	Porównanie
Liczba nowych zmian **T2** po 48 mies.	M = 0,95 SD = 1,82 Md = 0 Range (0–11)	M = 4,58 SD = 6,31 Md = 2 Range (0–30)	M = 2,38 SD = 3,81 Md = 2,5 Range (0–9)	**I-II-III → p = 0,0000** **I-II → p = 0,0000** I-III → p = 0,3812 II-III → p = 0,2731
Liczba nowych zmian **Gd+** po 48 mies.	M = 0,36 SD = 0,92 Md = 0 Range (0–6)	M = 3,49 SD = 6,96 Md = 0 Range (0–30)	M = 1,25 SD = 3,15 Md = 0 Range (0–9)	**I-II-III → p = 0,0003** **I-II → p = 0,0000** I-III → p = 0,7197 II-III → p = 0,2699

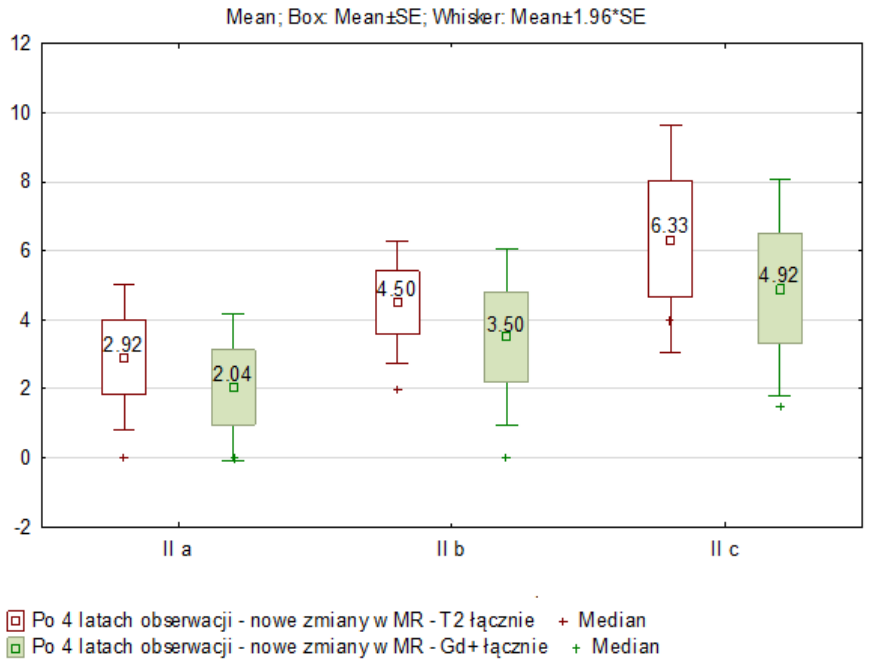


Rycina 22. Średnia nowych zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III

Poddano analizie również liczbę nowych zmian T2 i Gd+ w podgrupach IIa, IIb i IIc. Badanie wykazało, że najniższe wartości średnich liczby nowych zmian T2 i GD+ zanotowano w grupie IIa, a najwyższe w grupie IIc, różnice były istotne statystycznie. Porównanie parami między grupami testem U Manna-Whitneya wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami IIa i IIb oraz IIa i IIc w zakresie nowych zmian T2 oraz pomiędzy grupami IIa i IIc w zakresie zmian Gd+ (Tab. 24, Ryc. 23).

Tabela 24. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc – -porównanie (Test U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallisa)

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
Liczba nowych zmian **T2** po 48 mies.	M = 4,58 SD = 6,31 Md = 2 Range (0–30)	M = 2,92 SD = 5,22 Md = 0 Range (0–18)	M = 4,5 SD = 5,13 Md = 2 Range (0–17)	M = 6,33 SD = 8,25 Md = 4 Range (0–30)	**IIA-IIB-IIC → 0,0430** **IIA-IIB → 0,0272** IIB-IIC → 0,7066 **IIA-IIC → 0,0294**
Liczba nowych zmian **Gd+** po 48 mies.	M = 3,49 SD = 6,96 Md = 0 Range (0–30)	M = 2,04 SD = 0,92 Md = 0 Range (0–24)	M = 3,5 SD = 7,34 Md = 0 Range (0–30)	M = 4,92 SD = 7,831 Md = 1,5 Range (0–25)	IIA-IIB-IIC → 0,0667 IIA-IIB → 0,4021 IIB-IIC → 0,1257 **IIA-IIC → 0,0235**



Rycina 23. Średnia zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc

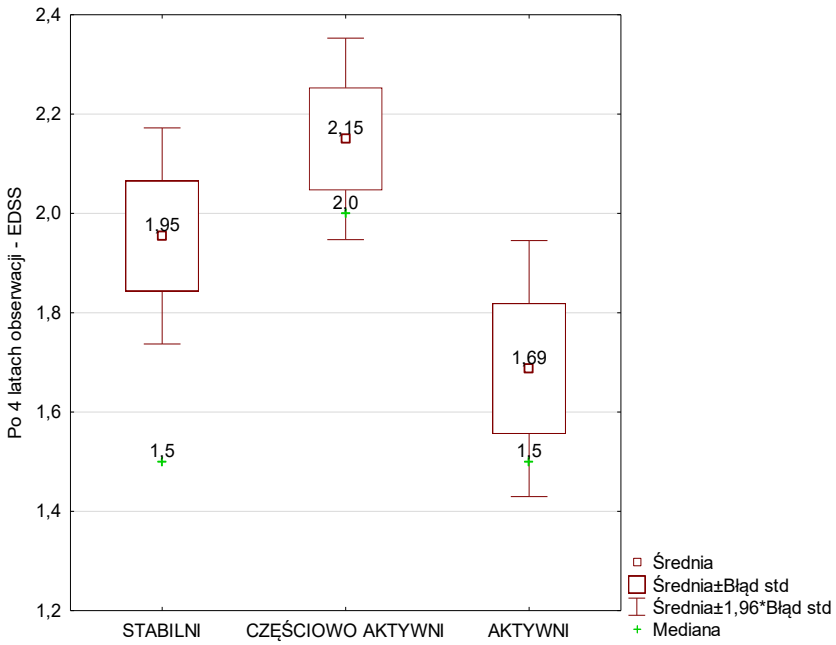
4.3.3 Wyniki oceny punktacji EDSS w grupach po kolejnych 48 mies.

Stwierdzono, że po kolejnych 48 mies. obserwacji w grupie badanej najczęściej notowano punktację w skali EDSS = 1,5, a najrzadziej punktację EDSS = 5,5–6.0. Taką tendencję obserwowano we wszystkich grupach badanych – w grupie I pacjenci z punktacją EDSS = 1,5 stanowili 39%, w grupie II – 35%, a w grupie III – 75% badanych (Tab.25).

Tabela 25. Wyniki punktacji w skali EDSS po kolejnych 48 mies. (jakościowo) w grupach I, II, III

Punktacja EDSS	STABILNI (gr. I)	CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	AKTYWNI (gr. III)	Ogół
1,0	14	7	0	21
1,5	30	28	6	64
2,0	16	18	1	35
2,5	2	7	1	10
3,0	6	12	0	18
3,5	5	2	0	7
4,0	2	4	0	6
5,0	1	1	0	2
5,5	0	1	0	1
6,0	1	0	0	1
Razem	**77**	**80**	**8**	**165**

W poszczególnych grupach zbadano średnie wartości punktacji w skali EDSS po upływie kolejnych 48 mies. obserwacji. Najwyższą punktację w skali EDSS zanotowano w grupie II (Md = 2,15; SD = 0,93), a najniższą w grupie III (Md = 1,69; SD = 0,37) (Ryc. 24, Tab. 26).



Rycina 24. Średnie wartości punktacji w skali EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III

Sprawdzono, czy istnieją różnice statystyczne w punktacji EDSS w podziale na grupy badanych. Z badań wynika, że $p > \alpha$ ($p = 0{,}1097$), a więc różnic nie ma. Sprawdzono także różnice parami i z badań wynika, że różnice między grupami także nie występują (Tab. 26).

Tabela 26. Punktacja w skali EDSS (ilościowo) w poszczególnych grupach (Test ANOVA Kruskala-Wallisa i u Manna-Whitneya)

	Średnie	N	Odch. std.	Min.	Maks.	Me	Porównanie
STABILNI (gr. I)	1,95	77	0,97	1	6	1,5	I-II-III → p = 0,1097 I-II → p = 0,0630 I-III → p = 0,7465 II-III → p = 0,1612
CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	2,15	80	0,93	1	5,5	2	
AKTYWNI (gr. III)	1,69	8	0,37	1,5	2,5	1,5	
Ogół	2,04	165	0,93	1	6	1,5	

Wartość punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w podgrupach

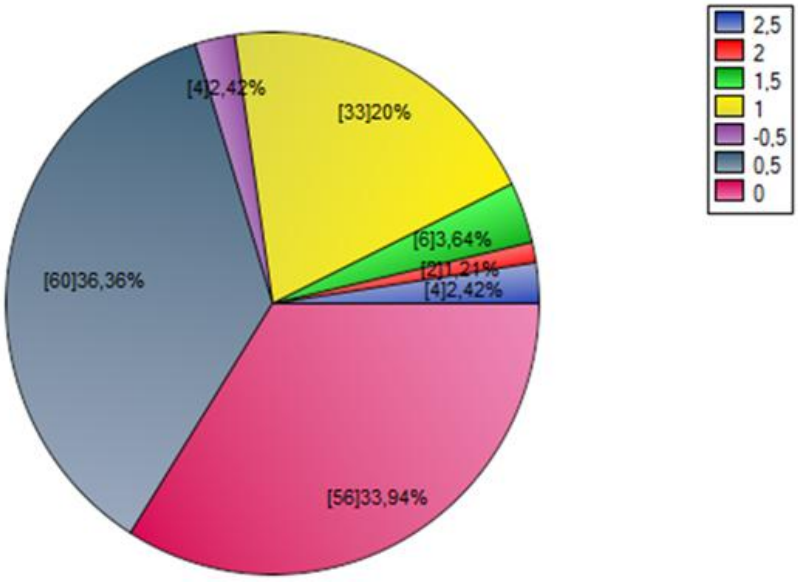
Analiza punktacji w skali EDSS w poszczególnych podgrupach wykazała, że najniższą wartość średnią punktacji EDSS zanotowano w grupie IIb, a najwyższą w grupie IIa – różnice te były istotne statystycznie (Tab. 27).

Tabela 27. Punktacja w skali EDSS po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test ANOVA Kruskala-Wallisa i U Manna-Whitneya)

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
Punktacja EDSS Po kolejnych 48 mies.	M = 2,15 SD = 0,93 Md = 2 Range (1–5,5)	M = 2,5 SD = 0,93 Md = 2 Range (1,5–5)	M = 1,83 SD = 0,67 Md = 1,5 Range (1–3,5)	M = 2,23 SD = 1,09 Md = 2 Range (1–5,5)	**IIA-IIB-IIC → 0,0109** **IIA-IIB → 0,0023** IIB-IIC → 0,1938 IIA-IIC → 0,1974

4.3.4 Wynik oceny zmiany punktacji EDSS w grupach po kolejnych 48 mies.

Po upływie 48 mies. obserwacji w grupie badanej najczęściej obserwowano wzrost punktacji EDSS o 0,5 pkt (36% badanych) lub brak zmiany punktacji EDSS (34%). 20% pacjentów zanotowało wzrost punktacji EDSS o 1 pkt. Większą progresję w skali EDSS obserwowano rzadziej: wzrost punktacji EDSS o 1,5–2,5 pkt dotyczył łącznie ok. 7% badanych (Ryc. 25).



Rycina 25. Zmiana punktacji w skali EDSS w grupie badanej po kolejnych 48 mies.

Analizowano zmianę w zakresie punktacji w skali EDSS w poszczególnych grupach. Badanie wykazało, że brak zmiany punktacji EDSS stwierdzano częściej w grupach I i III. W grupie II dominował wzrost punktacji EDSS: z podobną częstością stwierdzano wzrost o 0,5 pkt (36%), jak i o 1 pkt (31%). Odsetek pacjentów bez zmiany punktacji EDSS wyniósł 23% w grupie II (Tab. 28).

Tabela 28. Zmiana punktacji w skali EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III

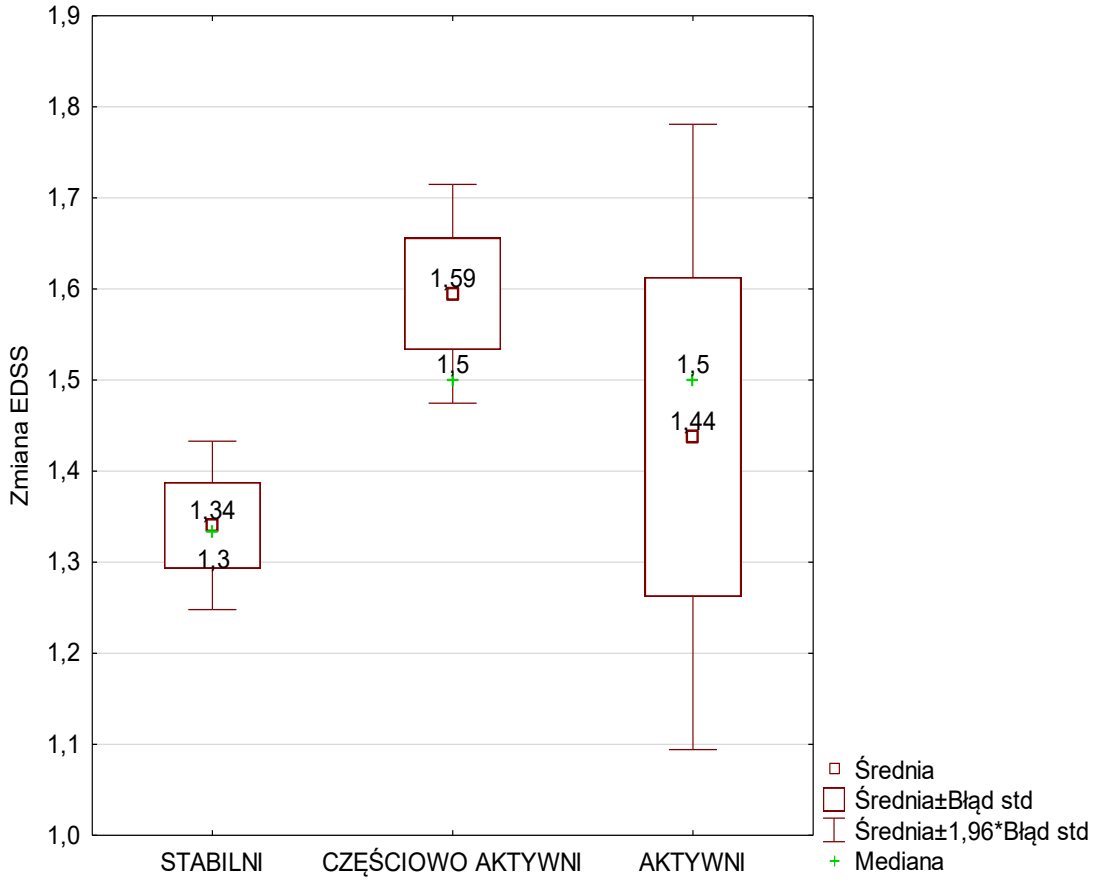
Zmiana punktacji EDSS po kolejnych 48 mies.	**Grupa I N = 77**	**Grupa II N = 80**	**Grupa III N = 8**
2,5	2 (2,6%)	2 (2,5%)	0 (0%)
2	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)
1,5	2 (2,6%)	4 (5%)	0 (0%)
1	8 (10,4%)	25 (31%)	0 (0%)
0,5	31 (40,3%)	29 (36%)	0 (0%)
0	32 (41,6 %)	18 (22,5%)	6 (75%)
-0,5	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (25%)

Sprawdzono, czy miała miejsce zmiana procentowa w punktacji w skali EDSS i czy zmiana była istotna statystycznie. Do diagnozy użyto testu ANOVA Kruskala-Wallisa oraz U Manna-Whitneya. Z przeprowadzonych badań wynika, że istnieją różnice w zmianie punktacji EDSS w podziale na grupy badanych $p < \alpha$ ($p = 0,0027$) oraz istnieją znaczące różnice w odniesieniu do grupy stabilnych (gr. I) i częściowo aktywnych (gr. II) $p < \alpha$ ($p = 0,0006$) (Tab. 29, Ryc. 26).

Tabela 29. Zmiana procentowa punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III (Test ANOVA Kruskala-Wallisa i U Manna-Whitneya)

	Średnie	N	Odch. std.	Min.	Maks.	Me	
STABILNI (gr. I)	1,34	77	0,41	0,67	3,5	1,3	**I-II-III → p = 0,0027** **I-II → p = 0,0006** I-III → p = 0,5391 II-III → p = 0,3813
CZĘŚCIOWO AKTYWNI (gr. II)	1,59	80	0,55	0,67	3,5	1,5	
AKTYWNI (gr. III)	1,44	8	0,50	1,00	2,5	1,5	
Ogół	1,47	165	0,50	0,67	3,5	1,5	

Największa zmiana punktacji w skali EDSS miała miejsce w grupie II – wzrost o 59%, a najniższa w grupie I – wzrost o 34%.



Rycina 26. Średnia zmiana procentowa punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III

Analiza zmiany punktacji w skali EDSS w podgrupach IIa, IIb, IIc nie wykazała istotnych różnic statystycznych między grupami (Tab. 30).

Tabela 30. Zmiana procentowa punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc

Parametr	Grupa II N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
Zmiana punktacji EDSS po kolejnych 48 mies.	M = 0,65 SD = 0,55 Md = 0,5 Range (0–2,5)	M = 0,71 SD = 0,51 Md = 1 Range (0–1,5)	M = 0,61 SD = 0,5 Md = 0,5 Range (0–2,5)	M = 0,65 SD = 0,67 Md = 0,5 Range (0–2,5)	IIA-IIB-IIC → 0,8709 IIA-IIB → 0,6429 IIB-IIC → 0,6998 IIA-IIC → 0,8718

4.3.5. Wyniki oceny parametrów ARR, MRI oraz punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, IIa, IIb, IIc – porównanie

Ze względu na obserwowane po kolejnych 48 mies. wyraźne różnice aktywności rzutowej, radiologicznej oraz punktacji w skali EDSS pomiędzy grupą I (Stabilni) a grupą II (Częściowo Aktywni) oraz pomiędzy podgrupami w gr. II – przeprowadzono szczegółowe porównanie pomiędzy grupą I a podgrupami IIa, IIb, IIc.

Stwierdzono wysoce istotne statystycznie różnice w zakresie ARR pomiędzy wszystkimi podgrupami (IIa, IIb, IIc) i grupą I po upływie 48 mies. obserwacji (test ANOVA Kruskala-Wallisa). Porównanie parami między grupami testem U Manna-Whitneya wykazało również wysoce istotne statystycznie różnice ARR pomiędzy grupami I i IIa, I i IIb oraz I i IIc.

Podobnie istotne różnice zanotowano w zakresie liczby nowych zmian T2 i nowych zmian Gd+w grupach I, IIa, IIb i IIc. Były one wysoce istotne statystycznie przy porównaniu grupy I i IIb oraz I i IIc. Nie stwierdzano takich różnic pomiędzy IIa a grupą I.

Również istotne statystycznie różnice wystąpiły pomiędzy badanymi grupami w zakresie punktacji w skali EDSS. W porównaniu parami między grupami stwierdzano je pomiędzy grupą I a grupą IIa. Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tabela 31. Porównanie badanych parametrów w gr. I, IIa, IIb, IIc. po kolejnych 48 mies. (Test ANOVA Kruskala-Wallisa i U Manna-Whitneya)

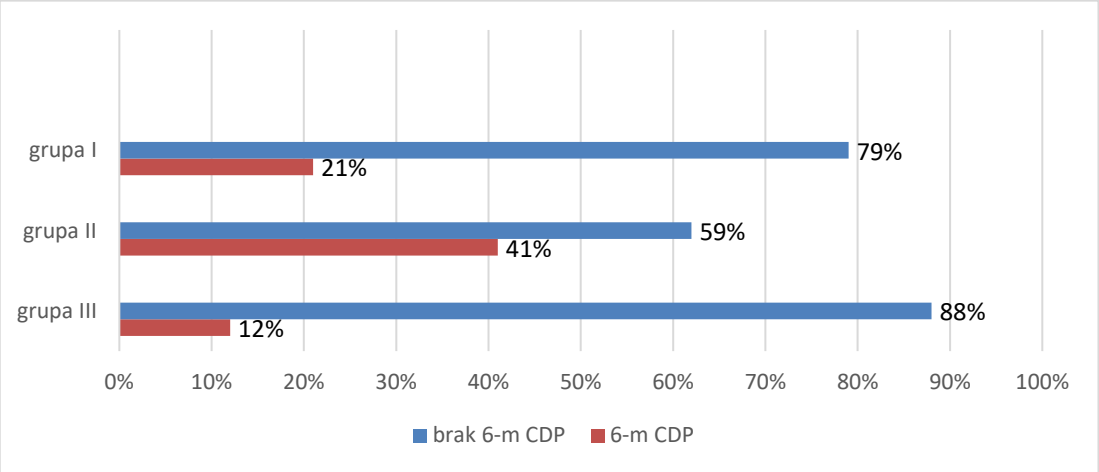
Parametr	Stabilni N = 80	Grupa IIa N = 24	Grupa IIb N = 32	Grupa IIc N = 24	Porównanie
ARR	M = 0,09 SD = 0,15 Me = 0 Range (0-0,5)	M = 0,39 SD = 0,34 Me = 0,25 Range (0–1)	M = 0,22 SD = 0,24 Me = 0,25 Range (0–0,75)	M = 0,51 SD = 0,32 Me = 0,5 Range (0–1)	**I- IIA-IIB-IIC → 0.0000** **I- IIA → 0,0000** **I- IIB → 0,0070** **I-IIC → 0,0000**

Liczba nowych zmian **T2** po 48 mies.	M = 0,92 SD = 1,82 Me = 0 Range (0–11)	M = 2,92 SD = 5,22 Me = 0 Range (0–18)	M = 4,5 SD = 5,13 Me = 2 Range (0–17)	M = 6,3 SD = 8,25 Me = 4 Range (0–30)	**I IIA-IIB-IIC → 0,0000** I- IIA → 0,2934 **I- IIB → 0,0000** **I-IIC → 0,0001**
Liczba nowych zmian **Gd+** po 48 mies.	M = 0,36 SD = 0,92 Me = 0 Range (0–6)	M = 2,04 SD = 5,28 Me = 0 Range (0–24)	M = 3,50 SD = 7,34 Me = 0 Range (0–30)	M = 4,91 SD = 7,83 Me = 1,5 Range (0–25)	**I- IIA-IIB-IIC → 0,0000** I- IIA → 0,1131 **I- IIB → 0,0039** **I-IIC → 0,0000**
Punktacja EDSS	M=1,96 SD=0,98 Me=1,5 Range (1-6)	M=2,5 SD=0,93 Me=2 Range (1,5-5)	M=1,83 SD=0,67 Me=1,5 Range (1-3,5)	M=2,23 SD=1,09 Me=2 Range (1-5,5)	**I- IIA-IIB-IIC → 0,0000** **I- IIA → 0,0022** I- IIB → 0,8273 I-IIC → 0,1936

4.3.6 Wyniki oceny 6-mCDP po kolejnych 48 mies.

4.3.6.1 Ocena wystąpienia 6-m CDP w badanych grupach po kolejnych 48 mies.

Po kolejnych 48 mies. obserwacji 50 pacjentów (30% badanych) spełniało kryteria 6-m CDP (16 pacjentów z grupy I, 33 pacjentów z grupy II, 1 pacjent z grupy III (12%). Odsetek badanych spełniających kryteria 6-mCDP w poszczególnych grupach przedstawiono na Ryc. 27.



Rycina 27. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-mCDP po upływie kolejnych 48mies. w grupach I, II, III

Przeanalizowano, jaka była reprezentacja pacjentów osiągających 6-mCDP w obrębie podgrup IIa, IIb, IIc. Stwierdzono, że w grupie IIa 13 pacjentów osiągnęło 6-mCDP, co stanowi 54% grupy IIa, w grupie IIb – 9 (28%), a w grupie IIc –11 (46%). Tym samym stwierdzono, że około połowy chorych w gr. IIa i IIC osiągnęło próg potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 48 mies. obserwacji.

4.3.6.2. Ocena czasu do wystąpienia 6-m CDP w poszczególnych grupach

W badaniu wykorzystano analizę przeżycia Kaplana-Meiera celem oszacowania prawdopodobieństwa, że 6-m CDP nie nastąpi w określonym czasie, gdzie za „przeżycie" rozumie się czas od rozpoczęcia terapii do osiągnięcia 6-mCDP w poszczególnych grupach.

Ocena w zależności od rodzaju aktywności choroby w ciągu pierwszego roku leczenia

Podział pacjentów na grupy w zależności od rodzaju aktywności choroby w ciągu pierwszego roku leczenia umożliwił obserwację zróżnicowanego ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności w ciągu 60-miesięcznego okresu obserwacji.

Szacunki metodą Kaplana-Meiera oraz istotny wynik testu log-rank wskazują na wyraźną stratyfikację prognostyczną opartą na rodzaju aktywności choroby, reprezentowanej przez cztery grupy badanych.

Poniżej ryciny znajduje się tabela ryzyka, która przedstawia liczbę pacjentów ryzyka w okresie pięcioletniej obserwacji z krokiem 12 miesięcy, pozwalając na ocenę solidności danych w czasie.

Analizie poddano badanych z grup I, IIa, IIb, IIc w okresie 5 lat (od rozpoczęcia leczenia DMT do wystąpienia zdarzenia 6-m CDP). Analiza przeżycia przeprowadzona w ramach badanej grupy pacjentów z RRMS przedstawiona na rycinie 28 wykazuje istotne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia 6-mCDP.

Pacjenci z grupy I prezentowali najbardziej korzystny profil. Odsetek badanych, którzy nie osiągnęli przyjętego progu niepełnosprawności (6-mCDP) do prawie 48 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, wynosił 100%. Lekki spadek obserwowano po 48 miesiącach, ale nadal 96,1% badanych nie osiągnęło 6-m CDP. Po 60 miesiącach prawdopodobieństwo nieosiągnięcia przyjętego progu 6-mCDP wynosiło w tej grupie 79,2 %. Błąd standardowy pozostawał niski przez cały czas, co sugeruje rozsądny stopień zaufania do tych szacunków, a 95% przedziały ufności (*CI 95%*) są stosunkowo wąskie, co wskazuje na precyzję szacunków przeżycia.

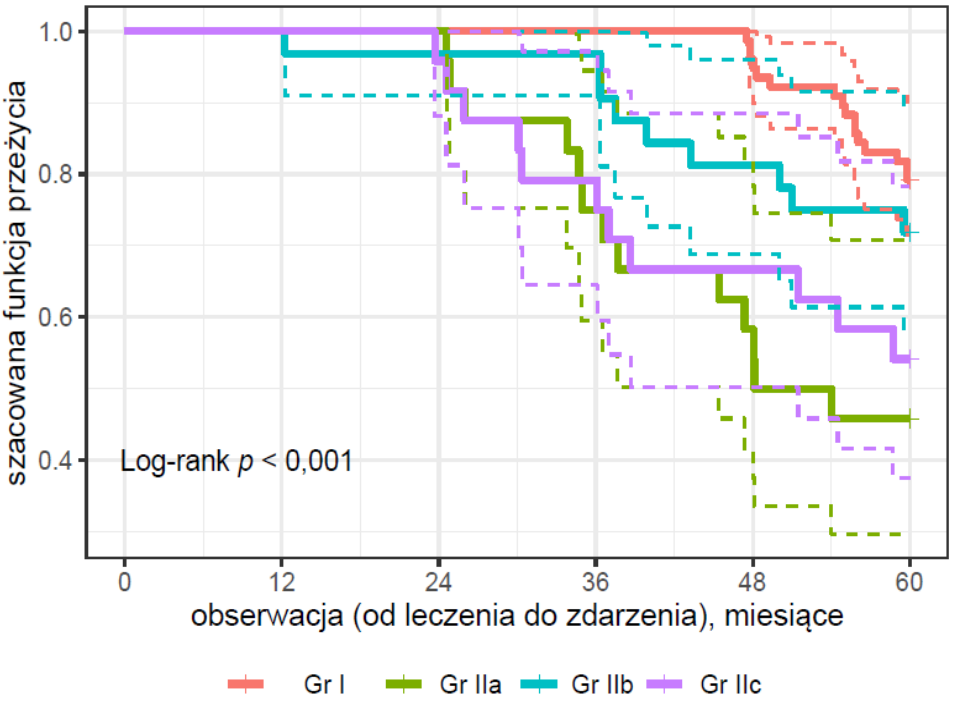
W przeciwieństwie do powyższego, pacjenci z grupy IIa już po 36 miesiącach wykazywali gwałtowny spadek odsetka badanych, którzy nie osiągnęli 6-m CDP do 75%, a następnie do 58,3% po 48 miesiącach. Po 60 miesiącach prawdopodobieństwo nieosiągnięcia 6-mCDP w tej grupie było niższe niż 50% (45,8%) Rosnący błąd

standardowy i rozszerzające się przedziały ufności w tej grupie odzwierciedlają większą niepewność szacunków przeżycia w miarę przedłużania okresu obserwacji.

Dla osób z grupy IIb odsetek badanych, którzy nie osiągnęli 6-m CDP, utrzymywał się na poziomie 96,9% do 24. miesiąca, po czym nastąpił zauważalny spadek do 81,2% po 48 miesiącach i dalej do 71,9% po 60 miesiącach.

Krzywa przeżycia dla tej grupy, choć korzystniejsza niż w grupie IIa, nadal wykazywała znaczące zmniejszenie się z czasem, a błędy standardowe i przedziały ufności wskazują na umiarkowaną niepewność.

Najbardziej niepokojące wyniki odnotowano w grupie IIc, gdzie prawdopodobieństwo przeżycia spadło do 95,8% po 24 miesiącach i kontynuowało spadek do 79,2% po 36 miesiącach, 66,7% po 48 miesiącach i 54,2% po 60 miesiącach. Ta grupa wykazywała najniższe prawdopodobieństwa utrzymania poziomu niepełnosprawności poniżej przyjętego punktu 6-mCDP w poszczególnych przedziałach czasowych i najszersze przedziały ufności, podkreślając wysoki poziom niepewności. (Ryc. 28).



Zagrożenie						
Gr I	77	77	77	77	74	61
Gr IIa	24	24	24	18	14	11
Gr IIb	32	32	31	31	26	23
Gr IIc	24	24	23	19	16	13
Zdarzenia (sześciomiesięczny CDP)						
Gr I	0	0	0	0	3	16
Gr IIa	0	0	0	6	10	13
Gr IIb	0	0	1	1	6	9
Gr IIc	0	0	1	5	8	11

Rycina 28. Krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meiera pacjentów w grupach badanych (I, IIa, IIb, IIc) w okresie pięcioletniej obserwacji[1]

Ocena z uwzględnieniem aktywności radiologicznej w ciągu pierwszego roku leczenia

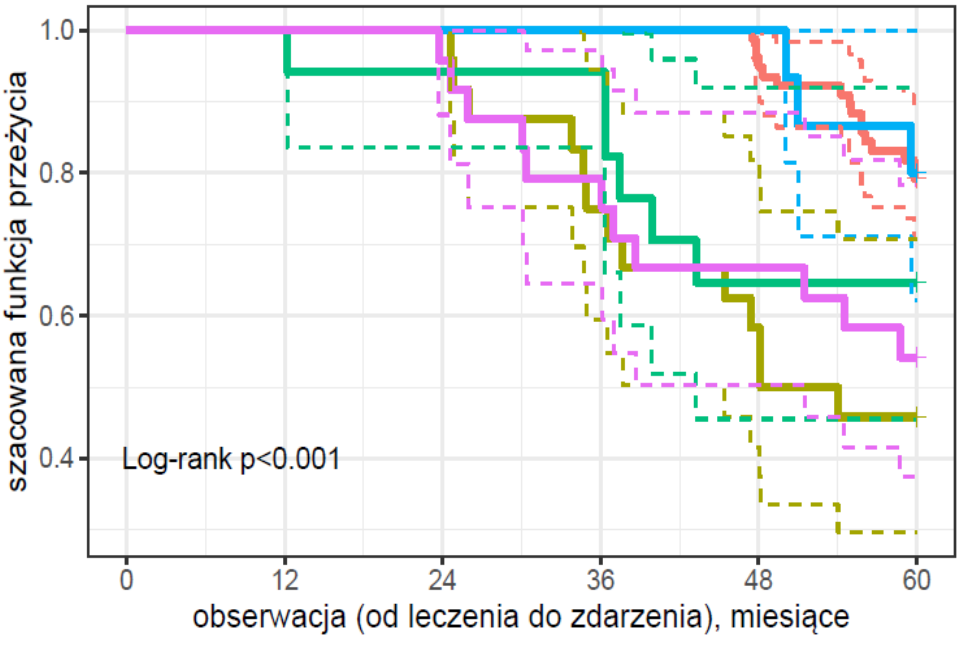
Przeprowadzono dodatkową analizę uwzględniającą rodzaj aktywności radiologicznej w grupie IIb (IIb T2 – obecność minimum 1zmiany T2, brak zmian Gd+ i IIb Gd+ – obecność minimum 1 zmiany Gd+).

[1] Krzywe te ilustrują szacunkową funkcję przeżycia od rozpoczęcia leczenia (wejścia do badania) do wystąpienia zdarzenia, którym jest 6-m CDP. Kluczowe elementy ryciny obejmują: linie kreskowe reprezentują 95% przedziały ufności (dolną i górną granicy) dla każdej grupy, pokolorowane tak, aby odpowiadać krzywej przeżycia; grube linie ciągłe wskazują medianę 95% przedziałów ufności dla każdej grupy aktywności choroby.

Dla grupy IIb Gd+ w 24. miesiącu nastąpił niewielki spadek – do 94,1% badanych nie osiągnęło przyjętego progu niepełnosprawności, co wskazuje na niewielką liczbę zdarzeń (wystąpienia 6-m CDP), z jednym pacjentem doświadczającym potwierdzonej progresji choroby. Odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli 6m-CDP, pozostawał niezmiennie na poziomie 94,1% aż do 36. miesiąca, ale obserwowano znaczący spadek w 48. miesiącu, z odsetkiem badanych bez 6-mCDP spadającym do 64,7% w tej grupie. Nie zaobserwowano dalszych zdarzeń między 48. a 60. miesiącem, utrzymując prawdopodobieństwo nieosiągnięcia przyjętego progu 6-mCDP na poziomie 64,7%.

W przeciwieństwie do tego, grupa IIb T2 utrzymywała 100% prawdopodobieństwo nieosiągnięcia punktu 6-m CDP od rozpoczęcia leczenia aż do 48. miesiąca obserwacji, co wskazuje na brak zdarzeń CDP w tym okresie. Jednak w 60. miesiącu obserwowano wyraźny spadek odsetka pacjentów bez 6-mCDP do 80%, z trzema pacjentami doświadczającymi potwierdzonej progresji choroby.

Porównując te dwie grupy, stwierdzono, że pacjenci z IIb GD+ wykazywali szybszy spadek odsetka badanych, którzy nie osiągnęli 6-mCDP rozpoczynający się już w 24. miesiącu okresu obserwacji (Ryc. 29).



Zagrożenie						
Gr I	77	77	77	77	74	61
Gr IIa	24	24	24	18	14	11
Gr IIb GD+	17	17	16	16	11	11
Gr IIb T2	15	15	15	15	15	12
Gr IIc	24	24	23	19	16	13
Zdarzenia (sześciomiesięczny CDP)						
Gr I	0	0	0	0	3	16
Gr IIa	0	0	0	6	10	13
Gr IIb GD+	0	0	1	1	6	6
Gr IIb T2	0	0	0	0	0	3
Gr IIc	0	0	1	5	8	11

Rycina 29. Krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meiera pacjentów w grupach badanych (I, IIa, IIb T2, IIb Gd+, IIc) w okresie pięcioletniej obserwacji[2]

[2] Krzywe te ilustrują szacunkową funkcję przeżycia od rozpoczęcia leczenia (wejścia do badania) do wystąpienia zdarzenia, którym jest 6-m CDP. Kluczowe elementy ryciny to: linie kreskowe reprezentują 95% przedziały ufności (dolną i górną granicy) dla każdej grupy, pokolorowane tak, aby odpowiadać krzywej przeżycia; grube linie ciągłe wskazują medianę 95% przedziałów ufności dla każdej grupy aktywności choroby.

4.4 Ocena zależności pomiędzy rodzajem aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia a ryzykiem wystąpienia 6-m CDP

4.4.1 Analiza czasu do osiągnięcia 6-mCDP z uwzględnieniem aktywności choroby – model Coxa

W celu oceny wpływu rodzaju aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia na czas do osiągnięcia 6m-CDP w grupie badanej zastosowano model proporcjonalnych hazardów Coxa. Analiza obejmowała badanych z grup I i II (n = 157), w których zaobserwowano 49 zdarzeń (przypadków potwierdzonej progresji niepełnosprawności 6-m CDP).

Ocena w zależności od rodzaju aktywności choroby w ciągu pierwszego roku leczenia

Model oceniał cztery grupy badanych w zależności od rodzaju aktywności choroby w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia: gr. IIa, IIb i IIC w odniesieniu do grupy I.

Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Statystyka zgodności wynosząca 0,66 sugeruje umiarkowaną dokładność predykcyjną modelu Coxa. Test stosunku wiarygodności, test Walda i test wyników (logrank) wskazują, że model jako całość jest istotny statystycznie ($p \leq 0{,}001$ dla wszystkich testów).

Tabela 32. Wyniki dopasowanego podstawowego modelu Coxa dla 4 grup aktywności choroby

Ekspozycja	*HR*[1]	*95% CI*[1]	*p*
Aktywność choroby:			
Gr. I	—	—	—
Gr. II a	3,93	1,89, 8,20	**< 0,001**
Gr. IIb	1,53	0,67, 3,45	0,300
Gr. IIc	3,01	1,39, 6,48	**0,005**

[1] *HR* = współczynnik ryzyka, *95% CI* = przedział ufności 95%.

Wartość *HR* większa od 1,0 wskazuje na wzrost ryzyka zdarzenia wraz z każdą dodatkową jednostką predyktora, natomiast *HR* mniejsze od 1,0 wskazuje na redukcję ryzyka.

Współczynnik dla badanych z grupie IIa jest istotny statystycznie ($p < 0,001$). Współczynnik ryzyka *HR* = 3,93 sugeruje, że ryzyko, czyli szybkość osiągnięcia CDP, jest około 3,93 razy wyższe u pacjentów z grupy IIa w porównaniu z grupą odniesienia (Gr. I).

Dla pacjentów z grupy IIb współczynnik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,311$). Współczynnik ryzyka wynosi *HR* = 1,53, co sugeruje wzrost ryzyka osiągnięcia CDP o 52,5% w porównaniu z grupą odniesienia, ale ten wzrost nie jest potwierdzony statystycznie.

Współczynnik dla badanych z grupy IIc jest istotny statystycznie ($p = 0,005$). Współczynnik ryzyka wynoszący *HR* = 3,01 wskazuje, że ryzyko jest około 3 razy wyższe dla tych pacjentów w porównaniu z grupą odniesienia.

Ocena z uwzględnieniem aktywności radiologicznej w ciągu pierwszego roku leczenia

W badaniu uwzględniono dodatkowo rodzaj aktywności radiologicznej w grupie IIb (IIb T2, IIb Gd+). Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tabela 33. Wyniki dopasowanego podstawowego modelu Coxa dla 5 grup aktywności choroby

Ekspozycja	*HR*[1]	*95% CI*[1]	*p*
Aktywność choroby:			
Gr. I	—	—	—
Gr. IIa	3,93	1,89, 8,20	**< 0,001**
Gr. IIb GD+	2,17	0,85, 5,54	0,106
Gr. IIb T2	0,96	0,28, 3,29	0,945
Gr. IIc	3,01	1,40, 6,49	**0,005**

[1] *HR* = współczynnik ryzyka, *95% CI* = przedział ufności 95%.

Pacjenci z grupy IIb Gd+ wykazują *HR* = 2,17, co sugeruje ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka CDP. Jednakże to odkrycie nie osiąga znaczenia statystycznego ($p = 0,106$), co wskazuje, że związek może być obecny, ale nie na tyle silny, by zostać wykrytym jako znaczący w tej próbce.

W przypadku badanych z grupy IIb T2 HR był bliski 1,00 (0,96), ponadto współczynnik nie był statystycznie istotny (p = 0,945), co sugeruje brak znaczącego wzrostu ryzyka osiągnięcia CDP dla tej grupy.

Pozostałe wyniki były porównywalne z uzyskanymi w analizie 4 grup aktywności.

4.4.2. Zaawansowana analiza czasu do osiągnięcia 6-mCDP z uwzględnieniem aktywności choroby: rozszerzony model Coxa skorygowany o czynniki zakłócające

W dalszej części badania modele statystyczne, które pierwotnie uwzględniały rodzaj aktywności choroby, zostały rozszerzone o dodatkowe zmienne zakłócające, takie jak wiek pacjentów, ich płeć oraz informacje o zmianach leków podczas terapii.

Rozszerzenie modelu o inne czynniki było ograniczone z powodu niewystarczającej mocy statystycznej wynikającej z rozmiarów próby, zwłaszcza przy próbie wprowadzenia większej liczby zmiennych.

Mimo to, zastosowanie innych zmiennych zamiast czynnika „zmiana leku", takich jak liczba nowo powstałych zmian w obrazie rezonansu magnetycznego, wynik w skali EDSS na początku leczenia, czas, jaki upłynął od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia, liczba rzutów w roku przed rozpoczęciem terapii oraz czas od rozpoczęcia terapii do ewentualnej zmiany leku, nie wykazały znaczącego wpływu na sześciomiesięczną potwierdzoną progresję niepełnosprawności (6-m CDP).

Ocena w zależności od rodzaju aktywności choroby w ciągu pierwszego roku leczenia

Analiza wyników dopasowania wieloczynnikowego modelu Coxa w Tab. 34 dostarcza szczegółowych informacji na temat prognostycznych czynników w RRMS. Wpływ tych czynników na progresję choroby jest kluczowy dla personalizacji leczenia i monitorowania pacjentów.

Tabela 34. Wyniki dopasowanego modelu Coxa dla 4 grup aktywności choroby

Charakterystyka	*HR*[1]	*95% CI*[1]	*p*
Aktywność choroby:			
Gr I	—	—	
Gr IIa	3,90	1,85, 8,21	**< 0,001**
Gr. IIb	1,58	0,66, 3,81	0,305
Gr. IIc	2,26	0,89, 5,74	0,087
Pleć:			
kobieta	—	—	
mężczyzna	1,28	0,71, 2,33	0,413
Wiek na początku leczenia, lat	1,04	1,01, 1,07	**0,022**
Zmiana leku:			
nie	—	—	
tak	2,78	1,18, 6,54	**0,019**

[1] *HR* = współczynnik ryzyka, *95% CI* = przedział ufności 95%.

Pacjenci z grupy IIa, wykazują ponad trzykrotnie większe ryzyko progresji choroby (*HR* = 3,90) w porównaniu z pacjentami z Gr I.

U badanych z grupy II b nie wykazano statystycznie istotnego związku z ryzykiem progresji choroby ($p = 0,305$).

W grupie IIc zaobserwowano tendencję do wyższego ryzyka progresji choroby, choć różnica ta nie była statystycznie istotna ($p = 0,087$).

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku progresji choroby w zależności od płci.

Badanie wykazało zwiększenie ryzyka progresji choroby o 4% (*HR* = 1,04) z każdym rokiem życia na początku leczenia.

W grupie pacjentów, która wymagała zmiany leczenia w czasie badania wykazano istotnie wyższe ryzyko progresji (*HR* = 2,78).

Ocena z uwzględnieniem aktywności radiologicznej w ciągu pierwszego roku leczenia

Wyniki rozszerzonej analizy aktywności choroby, uwzględniającej grupy IIb T2 i IIb Gd+ przedstawiono w Tab. 35.

Tabela 35. Wyniki dopasowanego modelu Coxa dla 5 grup aktywności choroby

Charakterystyka	*HR*[1]	*95% CI*[1]	*P*
Aktywność choroby:			
Gr. I	—	—	
Gr. IIa	3,90	1,85, 8,22	**< 0,001**
Gr. IIb GD+	2,06	0,76, 5,54	0,155
Gr. IIb T2	1,08	0,30, 3,88	0,900
Gr. IIc	2,28	0,90, 5,78	0,082
Pleć:			
Kobieta	—	—	
Mężczyzna	1,29	0,71, 2,34	0,413
Wiek na początku leczenia, lat	1,03	1,00, 1,07	**0,026**
Zmiana leku:			
Nie	—	—	
Tak	2,69	1,15, 6,31	**0,023**

[1] *HR* = współczynnik ryzyka, *95% CI* = przedział ufności 95%.

Analizując wyniki dla grupy IIb GD+, należy zauważyć, że współczynnik ryzyka wynoszący *HR* = 2,06 implikuje względnie wyższe ryzyko progresji choroby w stosunku do grupy stabilnej, lecz brak istotności statystycznej (p = 0,155) i szeroki przedział ufności 95% wskazują na konieczność ostrożnej interpretacji tych danych.

W grupie IIb T2 stwierdzono, że współczynnik ryzyka jest zbliżony do 1 (*HR* = 1,08) i wynik nie jest istotny statystycznie (p = 0,900).

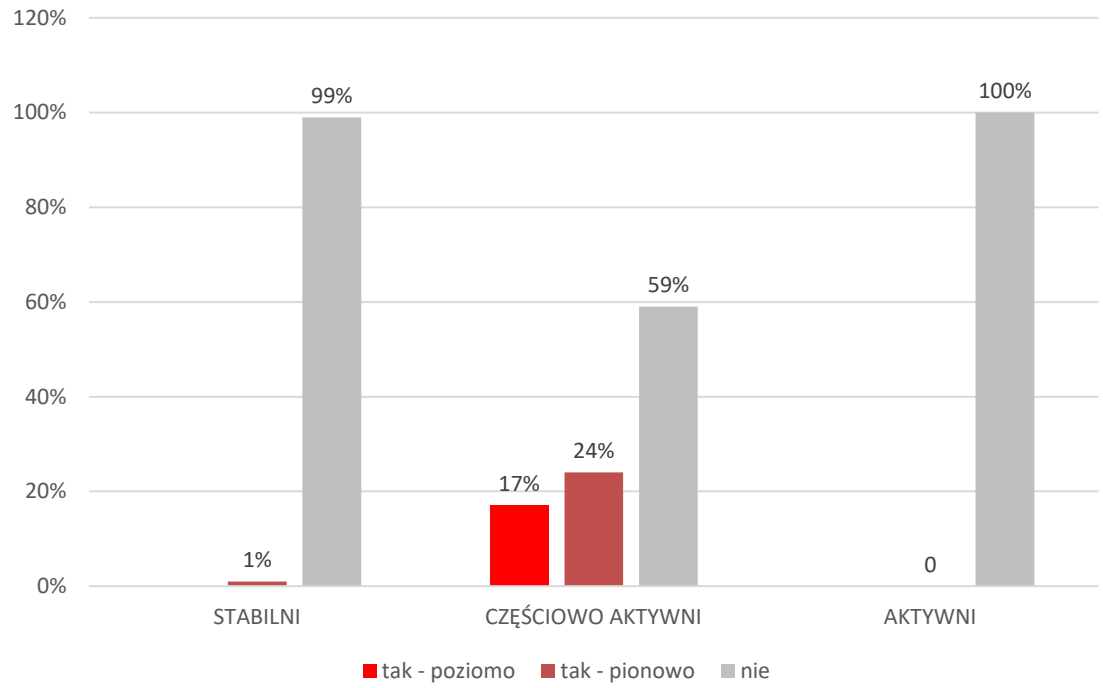
Dla pozostałych grup oraz dodatkowych zmiennych, jak płeć i wiek na początku leczenia czy zmiana leku, wyniki są zbieżne z zaprezentowanymi wcześniej, wskazując na znaczące zwiększenie ryzyka progresji dla grupy IIa oraz dla pacjentów, którzy

zmienili lek w czasie trwania badania. Ponadto starszy wiek na początku leczenia wykazywał statystycznie istotne zwiększenie ryzyka progresji.

4.5. Zmiana leczenia w badanych grupach w ciągu kolejnych 48 miesięcy

W ciągu 48 mies. obserwacji część pacjentów wymagała zmiany leczenia według obowiązujących wymogów programu lekowego.

Stwierdzono konieczność eskalacji terapii do HET u 19 pacjentów z grupy II (24%) i 1 pacjenta z grupy I (1%). U 14 osób z grupy II (18%) dokonano zamiany leczenia w obrębie innych dostępnych leków platformowych (Ryc. 30). Zmiany leku na lek o wysokiej skuteczności dokonywano najczęściej u pacjentów wywodzących się z grupy IIc (10 pacjentów) (Ryc. 30).



Rycina 30. Zmiana leczenia w grupach I, II, III w ciągu kolejnych 48 mies.

Sprawdzono, czy istnieje zależność między przynależnością do grupy a zmianą leczenia. Z badań wynika, że $p < \alpha$ ($p = 0{,}0000$), a więc istnieje zależność między rodzajem aktywności a zmianą leczenia.

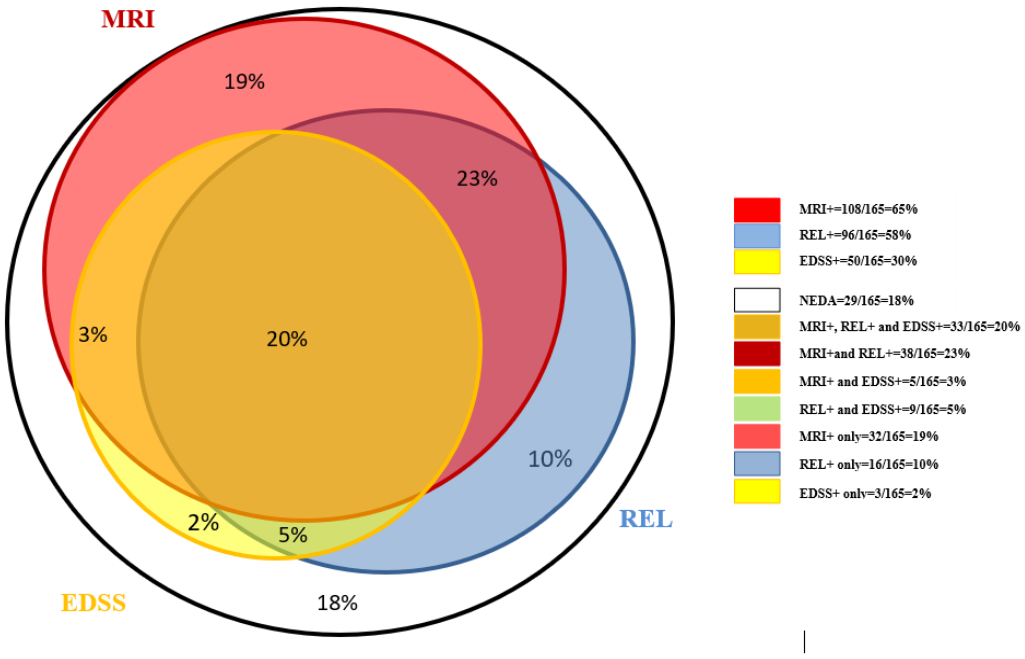
4.6 Ocena parametru NEDA po 5 latach obserwacji

W grupie badanych, którzy utrzymali parametr NEDA-3 po 12 mies., w ciągu kolejnych 48 mies. dokonano eskalacji terapii do HET u 1 badanego (1%).

Po 5 latach obserwacji parametr NEDA-3 utrzymało 29 pacjentów (18% całej grupy badanej, 38% chorych z grupy I).

Aktywność radiologiczną w ciągu 5 lat badania obserwowano u 108 badanych (65%), rzuty choroby wystąpiły u 96 osób (58%) zaś potwierdzoną progresję niepełnosprawności stwierdzono u 50 pacjentów (30%).

Aktywność kliniczną, radiologiczną i progresję niepełnosprawności jednocześnie stwierdzono u 33 pacjentów (20%). Szczegółowy opis aktywności choroby w zakresie 3 głównych domen NEDA w grupie badanej przedstawiono na Ryc. 31.



Rycina 31. Szczegółowy opis aktywności choroby w zakresie 3 głównych komponent NEDA w grupie badanej po 5 latach obserwacji

Czerwone, niebieskie i żółte koła reprezentują odpowiednio grupy pacjentów wykazujących aktywność radiologiczną pod postacią nowych (≥ 1) zmian T2 lub Gd+ (oznaczone jako MRI), ≥ 1rzutów choroby (oznaczone jako REL) oraz potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (oznaczone jako EDSS). Koła w kolorach mieszanych przedstawiają odpowiednio grupy pacjentów wykazujących aktywność w więcej niż jednej domenie. Koło w kolorze białym obrazuje grupę badanych zachowujących parametr NEDA.

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW i DYSKUSJA

Udoskonalenie kryteriów diagnostycznych, postęp w zakresie diagnostyki stwardnienia rozsianego oraz wzrost dostępności skutecznych metod leczenia w ciągu ostatnich 20 lat doprowadziły do przełomu w leczeniu MS. Znaczenie wczesnej diagnozy i szybkiego rozpoczęcia leczenia nie budzi żadnych wątpliwości, jednak nie ma jasności, jak zdefiniować i monitorować odpowiedź na leczenie DMT w stwardnieniu rozsianym [89,90,91,].

Biorąc pod uwagę stale rozszerzający się zakres dostępnych metod terapii postaci RRMS, kluczowe znaczenie miałoby przewidywanie indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie w celu podjęcia optymalnych decyzji terapeutycznych [92,93].

Obecnie w praktyce klinicznej nie są dostępne biomarkery pozwalające na pełną personalizację terapii, czyli na wybór optymalnego pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leku przeznaczonego dla konkretnego pacjenta [94,95].

Czynniki mające znaczenie przy wyborze leczenia modyfikującego przebieg stwardnienia rozsianego to przede wszystkim stopień aktywności choroby i profil prognostyczny jej dalszego przebiegu (np. aktywność kliniczna i rezonansowa, lokalizacja zmian demielinizacyjnych). Niekorzystne znaczenie prognostyczne mają m.in.: duża liczba rzutów w ciągu roku (więcej niż dwa) i niewielki odstęp czasowy między nimi, nieustępowanie objawów, wieloogniskowość choroby, liczne zmiany w obrazie radiologicznym oraz występowanie zmian demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu.

Oprócz rokowania, wybór ten musi uwzględniać czynniki związane z pacjentem, w tym choroby współistniejące, planowanie ciąży, preferencje pacjentów dotyczące drogi podania leku i schematu dawkowania. Ponadto istotne są inne czynniki związane z lekiem, w tym bezpieczeństwo, koszt i implikacje dla sekwencjonowania leczenia [96,97].

Ostatecznie wybór leczenia powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza, a badania wykazują, że pacjenci chcą uczestniczyć w takich decyzjach [98,99].

W piśmiennictwie istnieje kilka publikacji podejmujących próby opracowania swoistego narzędzia prognostycznego przebiegu choroby ułatwiającego decyzję o wyborze DMT [92,94,95].

Obecne podejście do terapii stwardnienia rozsianego skupia się na prognozowaniu przebiegu choroby, wstępnym wyborze leczenia i ocenie wczesnej odpowiedzi na

leczenie w celu zidentyfikowania potrzeby zmiany terapii [96]. Prognozowanie przebiegu choroby opiera się na analizie wyjściowych danych klinicznych, czynników środowiskowych i demograficznych, pomiarów MRI i biomarkerów, które korelują z ryzykiem długoterminowej niepełnosprawności [100,101,102,103].

U pacjentów z wysoką aktywnością choroby (*ang. high disease activity*, HDA) lub z niekorzystnym profilem prognostycznym przebiegu choroby zaleca się rozpoczynanie leczenia od HET [104,105].

Szereg badań dowiodło, że wczesne zastosowanie HET wiąże się z mniejszym ryzykiem progresji niepełnosprawności i niższą akumulacją niepełnosprawności w przyszłości w porównaniu do terapii eskalacyjnej [27,106,107].

Jednocześnie ze względu na szereg czynników, takich jak plany prokreacyjne, wiek, choroby towarzyszące lub przeciwwskazania do zastosowania HET leczenie platformowe może nadal być jednym z wyborów w leczeniu RRMS.

Takie podejście wymaga jednak ostrożności i dokładnie zdefiniowanej oceny odpowiedzi na leczenie. W szczególności obecność minimalnej aktywności choroby jest kontrowersyjna i uzasadnione są wątpliwości dotyczące sposobu jej definiowania i monitorowania odpowiedzi na leczenie [91,108].

Odpowiedź na leczenie tradycyjnie ocenia się na podstawie częstości rzutów, zmian w badaniu MR i progresji niepełnosprawności. Nadal toczy się wiele dyskusji na temat tego, które markery (rzuty choroby, potwierdzony postęp niepełnosprawności, aktywność MR, lub kombinacja wszystkich) powinny być stosowane do przewidywania odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu określonego DMT.

Zdecydowana większość badań na ten temat została przeprowadzona na pacjentach leczonych interferonem-β (IFN-β) lub octanem glatirameru, co rodzi pytanie, czy można użyć tych samych narzędzi do przewidywania odpowiedzi na różne terapie [91,109,110].

Inne wskaźniki, takie jak ocena atrofii mózgu [111,112] funkcje poznawcze, [113], GFAP (*ang. glial fibrillary acid protein*) [114], NfL (*ang. neurofilament light chain*) [115,116,117], (NEDA-4), cechy neurofizjologiczne, strukturę siatkówki (*ang. optical coherence tomography*, OCT), wyniki zgłaszane przez pacjentów (*ang. Patient – reported outcome measures*, PROMS), czy obrazowanie rdzenia kręgowego są istotnymi parametrami, które mogłyby zapewnić lepszą ocenę skuteczności leczenia MS [97,98].

W konsekwencji NEDA-3 wydaje się być dostępnym celem, który jesteśmy w stanie ocenić w świecie rzeczywistym, mając na uwadze, że osiągnięcie statusu NEDA-

3 nie wyklucza neurodegeneracji, narastania zaburzeń funkcji poznawczych i progresji choroby.

W niniejszej pracy przeprowadzono badania w celu identyfikacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie DMT po pierwszym roku terapii oraz badano konsekwencje tej nieoptymalnej odpowiedzi po kolejnych 48 mies. obserwacji. W tym celu oceniono aktywność choroby w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lekami platformowymi oraz podjęto próbę ustalenia, czy rodzaj tej aktywności (kliniczna, radiologiczna lub obie jednocześnie) ma znaczenie w przewidywaniu skuteczności leczenia w kolejnych latach. Analizą objęto również pacjentów w pełni odpowiadających na leczenie po 12 miesiącach, zachowujących parametr NEDA-3 (grupa I) i tych, u których z powodu nieskuteczności leczenia możliwe było zastosowanie HET zgodnie z obowiązującym programem lekowym (grupa III). Obserwowano, czy miało to wpływ na postęp niepełnosprawności w ciągu kolejnych 4 lat.

5.1. Omówienie grupy badanej

W pracy badano grupę pacjentów, która wydaje się reprezentatywna dla populacji pacjentów z MS. Kobiety stanowiły 65% badanych, co pokrywa się z danymi z badań epidemiologicznych przeprowadzonych przez Kapicę-Topczewską i wsp. na terenie Polski dotyczących rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego [11].

Grupa była zróżnicowana pod względem wieku w chwili rozpoczęcia leczenia, średnia wieku wynosiła 32,2 podobnie jak w pracach Rio i wsp. oraz Prosperini i wsp. oceniających odpowiedź na leczenie u pacjentów z MS rozpoczynających terapię DMT [58,65].

Oceniono początkowe parametry aktywności choroby, takie jak liczba rzutów przed rozpoczęciem leczenia, zmiany w badaniu MRI i niepełnosprawność w skali EDSS.

50% badanych miała 1 rzut w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem leczenia, zaś znaczną aktywność rzutową ≥ 3 obserwowano tylko u 4% pacjentów.

W badaniu przeprowadzonym przez Prosperini i wsp. chorzy prezentowali wyższą aktywność – ok 61% pacjentów miało 1 rzut przed leczeniem, a ≥ 3 rzuty stwierdzano u 9% pacjentów.

Stopień niepełnosprawności mierzony w skali EDSS był porównywalny w pracy własnej i cytowanej publikacji i wynosił odpowiednio M = 1,43 (0,63) i M = 1,5 (0,90).

W grupie badanej średnia czasu od pierwszej manifestacji klinicznej do rozpoczęcia leczenia wyniosła 2,4 lat, co jest wartością niższą w porównaniu do parametrów notowanych przez Prosperini i wsp. i Rio i wsp., gdzie wynosiła ona odpowiednio 5 lat i 4,7 lat [58,65].

Liczebność grupy badanej w niniejszej pracy była niższa niż w większości innych dostępnych publikacjach oceniających odpowiedź na leczenie, co wynikało z faktu, że były to najczęściej badania wieloośrodkowe, niemniej jednak istnieją prace, w których populacja badana była porównywalna [58, 67,108,118].

W badaniach własnych lekami pierwszego wyboru były interferony, octan glatirameru i fumaran dimetylu. W dostępnych pracach oceniających odpowiedź na leki również były to najczęściej interferony oraz octan glatirameru.

5.2. Omówienie odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia DMT

Dla celów niniejszej pracy, po 12 miesiącach terapii badanych podzielono na 3 grupy w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie i poddano dalszej obserwacji przez kolejne 48 miesięcy.

Grupa I objęła pacjentów bez aktywności klinicznej i radiologicznej, czyli utrzymujących parametr NEDA-3 po pierwszym roku leczenia.

Szczególnie interesująca wydaje się grupa II, gdzie badani wykazali suboptymalną odpowiedź na leczenie, ale nie kwalifikowali się według obowiązujących kryteriów do eskalacji terapii.

W piśmiennictwie można znaleźć definicje nieoptymalnej odpowiedzi na leczenie lub niepowodzenia leczenia. W badaniach długoterminowych pacjentów niereagujących na leczenie definiowano na podstawie wzrostu punktacji EDSS, osiągniecia EDSS ≥ 6 oraz przejścia do fazy wtórnie postępującej [119].

Inne definicje braku odpowiedzi obejmują kombinacje wzrostu punktacji EDSS, wzrostu wskaźnika rzutów w porównaniu z częstością rzutów przed leczeniem oraz obecność zmian w MRI. Najczęściej stosowane są zmodyfikowane kryteria Rio (MRS) [66,91,120,121,122].

W celu oceny odpowiedzi na leczenie w niniejszym projekcie wykorzystano parametry aktywności choroby, takie jak rzuty choroby, nowe zmiany w MRI oraz progresję niepełnosprawności mierzoną w skali EDSS.

Za nieoptymalną odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach uznano wystąpienie jakiejkolwiek aktywności radiologicznej (pojawienie się co najmniej 1 zmiany T2 lub Gd+) lub klinicznej (wystąpienie minimum 1 rzutu choroby lub wzrost w EDSS spełniający kryteria 6-m CDP).

Jako definicję postępu niepełnosprawności przyjęto 6-m CDP, a główny wynik badania opierał się na określeniu czasu do osiągnięcia 6-m CDP w poszczególnych grupach badanych.

W badaniach opartych na krótko- i długoterminowych obserwacjach definicje postępu niepełnosprawności opierały się również na 1-punktowym wzroście w skali EDSS potwierdzonym po 6 miesiącach (dla badań, gdzie obserwacja kliniczna wynosiła 1–6 lat) lub osiągnięciu EDSS ≥ 6 lub przejścia do SPMS (dla badań trwających 15–16 lat) [119].

W badaniach własnych stwierdzono, że cechy jakiejkolwiek aktywności choroby (klinicznej lub radiologicznej) po pierwszym roku leczenia lekami platformowymi wykazywało 53% badanych. Wolnych od cech aktywności choroby było 47% badanych (grupa I) – utrzymali oni parametr NEDA-3. Obserwacje te pokrywają się z wynikami uzyskanymi przez Rotstein i wsp., którzy podawali, że 46% pacjentów utrzymało NEDA po pierwszym roku leczenia [67].

Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Rio i wsp. odsetek pacjentów z NEDA-3 był wyższy i wynosił 54% po pierwszym roku leczenia, co może mieć związek z innymi kryteriami odpowiedzi na leczenie. (W badaniu Rio i wsp. za aktywność MRI po pierwszym roku uznawano obecność ponad 2 zmian T2 lub zmian Gd+, zaś w pracy własnej każdą nową zmianę T2 lub Gd+) [58].

W pracy własnej stwierdzono, że w pierwszym roku terapii 33% pacjentów miało co najmniej 1 rzut a 38% wykazywało aktywność radiologiczną w postaci minimum jednej nowej zmiany T2 lub Gd+ w kontrolnym badaniu MR po 12 miesiącach leczenia. Te wyniki nieco różnią się od obserwacji Rio i wsp., którzy opisali odpowiednio 23% pacjentów z aktywnością rzutową i 32% z aktywnością radiologiczną po pierwszych 12 miesiącach (mniej rygorystyczne kryteria aktywności MRI).

Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Prosperini i wsp. co najmniej 1 rzut po 12 mies. obserwowano u 23% pacjentów, a obecność zmian T2 lub Gd+ u 39% badanych [65].

W badaniach własnych obserwowano wyższą aktywność rzutową w grupie badanej w pierwszym roku terapii w porównaniu do cytowanych prac.

Istotna różnica dotyczyła również odsetka pacjentów z progresją niepełnosprawności po 12 miesiącach – w pracy własnej uzyskano wynik 4,2%, zaś w badaniu Rio i wsp. 15% badanych miało potwierdzony wzrost EDSS o min. 1 pkt. Różnica może wynikać z zastosowania innych kryteriów progresji niepełnosprawności lub mieć związek z niemal dwukrotnie dłuższym czasem trwania choroby u pacjentów w cytowanym badaniu [58].

5.3. Omówienie odpowiedzi na leczenie po 5 latach obserwacji

W prezentowanej pracy oceniono stan neurologiczny w poszczególnych grupach badanych po 12 miesiącach i po kolejnych 48 miesiącach obserwacji. Pacjenci, u których po 12 miesiącach terapii lekami platformowymi zastosowano HET (gr. III) nie wykazywali żadnej aktywności rzutowej w ciągu kolejnych 4 lat. Obserwacja ta nie jest zaskoczeniem ze względu na dowiedzioną wyższą skuteczność HET w hamowaniu procesu zapalnego w porównaniu do leków platformowych [123,124,125,126,127].

Najwyższą aktywność rzutową stwierdzono u pacjentów z nieoptymalną odpowiedzią na leczenie w pierwszym roku terapii (gr. II,) i było to szczególnie wyraźne u badanych wykazujących zarówno aktywność radiologiczną, jak i kliniczną (gr. IIc). Natomiast pacjenci z wyłączną aktywnością w badaniu MR wykazywali najniższą aktywność rzutową. Łącznie 70% pacjentów z suboptymalną odpowiedzią miało co najmniej 1 rzut w ciągu kolejnych 4 lat w odróżnieniu od grupy badanych, którzy utrzymali parametr NEDA-3 w pierwszym roku leczenia (gr. I, NEDA). Wśród nich tylko u 30% pacjentów stwierdzano wystąpienie minimum 1 rzutu choroby w obserwacji 4-letniej.

W grupie NEDA 64% badanych nie miało żadnych nowych zmian T2 w badaniach MR mózgowia wykonywanych w ciągu 4 lat. Dla porównania 50% pacjentów, u których zastosowano HET również było wolnych od nowych zmian T2 w kontrolnych badaniach MR, natomiast w grupie z suboptymalną odpowiedzią było tylko 34% takich pacjentów.

W badaniach własnych stwierdzono, że 79% pacjentów z grupy NEDA i 75% z grupy HET nie wykazywało nowych zmian Gd+ po 4 latach obserwacji, zaś w grupie z nieoptymalną odpowiedzią było ich 53%.

Podsumowując, najniższą średnią liczbę zmian T2 i Gd+ po 48 miesiącach notowano w grupie NEDA. Różnice w ilości zmian T2 pomiędzy ta grupą a grupą HET

nie były istotne statystycznie. Odmiennie porównanie grupy NEDA z grupą nieoptymalnie odpowiadających na leczenie – tu stwierdzono różnice statystycznie istotne. Dodatkowo w grupie z suboptymalną odpowiedzią zaobserwowano, że największą liczbę zmian zarówno T2, jak i GD+ stwierdzano u badanych z równoczesną aktywnością kliniczną i radiologiczną po pierwszych 12 miesiącach terapii.

Najwyższe średnie wartości EDSS wystąpiły w grupie z suboptymalną odpowiedzią, a najniższe w grupie HET – jednak różnice te nie były istotne statystycznie, grupa badanych wykazujących nieoptymalną odpowiedź wczesną zanotowała również największy postęp niepełnosprawności mierzony w skali EDSS: przyrost EDSS w tej grupie wyniósł 59% w porównaniu z grupą NEDA (34%) czy grupą HET (44%).

Analiza wyników własnych po 48 miesiącach potwierdziła najbardziej niepokojące wyniki w grupie badanych z nieoptymalną odpowiedzią (gr. II). Dlatego też przeprowadzono szczegółową analizę parametrów ARR, MRI i EDSS w podgrupach w zależności od rodzaju aktywności (kliniczna, radiologiczna lub obie jednocześnie) i porównano je z grupą NEDA. Stwierdzono, że największe różnice w zakresie EDSS dotyczyły podgrupy z aktywnością kliniczną, zaś w zakresie liczby nowych zmian GD+ dotyczyły grup z aktywnością radiologiczną oraz kliniczną i radiologiczną jednocześnie.

W badaniach własnych, po 4 latach obserwacji 30% badanych spełniało przyjęte kryteria 6-m postępu niepełnosprawności. Najwyższy odsetek (41%) dotyczył badanych z grupy II, jednak 6m CDP zaobserwowano również u 21% chorych z grupy NEDA i 12% z grupy HET. W grupie z nieoptymalną odpowiedzią około połowy badanych z grup IIa i IIc osiągnęło próg 6m CDP.

Czas do osiągnięcia przyjętego progu niepełnosprawności w grupie NEDA wyniósł 48 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Dla porównania dla grupy II z aktywnością kliniczną było to 36 miesięcy W grupie badanych z nieoptymalną odpowiedzią wykazujących wyłącznie aktywność radiologiczną w ciągu pierwszego roku leczenia czas do osiągnięcia postępu niepełnosprawności był zależny od rodzaju stwierdzanych zmian w MRI. W grupie Gd+ obserwowano niewielki spadek odsetka badanych, którzy nie osiągnęli 6-m CDP już po 24 miesiącach, podczas gdy w grupie T2 było to 48 miesięcy. Najbardziej niekorzystne wyniki uzyskano w grupie z jednoczesną aktywnością kliniczną i radiologiczną – czas do 6-m CDP wynosił 24 miesiące podobnie jak w grupie Gd+.

Uzyskane wyniki badań wskazują na niekorzystny profil prognostyczny w grupie z suboptymalną odpowiedzią na leczenie po 12 miesiącach W tej grupie stwierdzono

najwyższy odsetek badanych wykazujących cechy aktywności choroby w ciągu kolejnych 4 lat oraz najkrótszy czas do osiągnięcia przyjętego progu niepełnosprawności.

Stwierdzono, że w grupie badanej po 5 latach od rozpoczęcia leczenia lekami platformowymi parametr NEDA-3 utrzymało 18% pacjentów.

Dane z piśmiennictwa sugerują, że NEDA jest trudna do utrzymania w dłuższej perspektywie przy stosowaniu terapii platformowych (od 0% do mniej niż 10% w okresie 7–10 lat) [64,67].

Wyższy wynik uzyskany w badaniu własnym jest najprawdopodobniej związany z krótszym okresem obserwacji niż w cytowanych badaniach.

W pracy stwierdzono ponadto, że najczęstszą przyczyną utraty NEDA była aktywność radiologiczna (65%). Rzuty wystąpiły u 58% pacjentów, a potwierdzona progresja niepełnosprawności u 30% badanych.

Wystąpienie aktywności jednocześnie w trzech domenach NEDA (rzuty, zmiany MRI, postęp EDSS) stwierdzono u 20% badanych, zaś aktywność w zakresie tylko jednej domeny dotyczyła 31% badanej grupy.

Dane te są spójne z wynikami dostępnych prac oceniających trwałość parametru NEDA w czasie [67,128,129].

5.4. Ocena wartości predykcyjnej wczesnej odpowiedzi na leczenie na aktywność choroby w ciągu kolejnych 4 lat.

Istotne wydaje się pytanie, czy u pacjentów z MS można użyć markerów pośrednich, takich jak odpowiedź na leczenie w ciągu pierwszego roku terapii DMT do przewidywania długoterminowych wyników leczenia.

W kilku dostępnych w literaturze pracach podejmowano próby takiej oceny. Goodin i wsp. przeprowadzili jedno z pierwszych badań oceniających wartość predykcyjną markerów krótkoterminowych stosowanych w badaniach klinicznych dla punktów końcowych dotyczących potwierdzonego postępu niepełnosprawności. Wykazali oni związek pomiędzy markerami krótkoterminowymi a wynikami długoterminowymi (w perspektywie 16 lat) w kohorcie pacjentów leczonych interferonem beta [119].

Rio i wsp. podjęli się oceny predyktorów odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii i stwierdzili, że połączenie pomiarów klinicznej

aktywności choroby i obecności nowych aktywnych zmian w MRI może mieć wartość prognostyczną, jeśli chodzi o identyfikację pacjentów z aktywnością choroby w drugim i trzecim roku leczenia [58].

Hoffmann i wsp. analizowali wartość predykcyjną MRI i uznali, że oprócz wartości neuroobrazowania dotyczącej ogólnego postępu choroby i niepełnosprawności, MRI może również pomóc w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie [120].

Kunchok i wsp. w badaniu kohortowym badali wartość prognostyczną rzutów, aktywności MRI i skali MAGNIMS do oceny progresji niepełnosprawności u pacjentów z MS. Analiza wykazała, że obecność rzutów i zmian T2 przewidywała postęp niepełnosprawności w ciągu 4 lat [130].

Podobnie Hartung i wsp. w przeprowadzonym badaniu stwierdzili, że obecność nowych zmian w MRI oraz aktywność rzutowa w pierwszym roku leczenia, przewidywały wystąpienie cech aktywności choroby w przyszłości [93].

W pracy własnej wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa w celu oszacowania ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie.

Analiza wyników własnych potwierdza, że badani, którzy doznali minimum 1 rzutu choroby w ciągu pierwszego roku leczenia mieli 4-krotnie wyższe ryzyko postępu niepełnosprawności mierzonej na podstawie 6m-CDP (HR = 3,93) niż pacjenci, którzy utrzymali parametr NEDA. Również badani, u których stwierdzono zarówno rzuty choroby, jak i aktywność radiologiczną, mieli 3-krotnie wyższe ryzyko postępu niepełnosprawności w porównaniu z grupą NEDA (HR = 3,01). W grupie IIa odnotowano więcej zdarzeń 6m-CDP (13) w porównaniu do IIc (11), co przy tej samej liczebności (n = 24) czyni ją bardziej niekorzystną względem rokowania. Grupa IIa cechowała się bardziej zaawansowanym stanem choroby przy rozpoczynaniu leczenia, zaczynając od dłuższego okresu trwania choroby (średnio 33 miesiące vs. 25 miesięcy w grupie IIc) i bezpośrednio parametrami klinicznymi, takimi jak: wynik punktacji w skali EDSS i liczba zmian Gd+ w MRI mózgowia (Tab. 10), co może tłumaczyć większe ryzyko postępu niepełnosprawności w tej grupie w porównaniu do grupy IIc.

W niniejszej pracy stwierdzono, że wystąpienie w pierwszym roku leczenia rzutu choroby lub rzutu z jednoczesną aktywnością w MRI jest związane z ryzykiem postępu niepełnosprawności w ciągu kolejnych 4 lat. Uzyskane wyniki są spójne z wnioskami innych dostępnych prac dotyczących wczesnej odpowiedzi na leczenie, potwierdzających, że obecność aktywności klinicznej oraz klinicznej i radiologicznej

w pierwszych latach leczenia jest predykcyjna dla negatywnego rokowania [64,91,120,131,132].

W pracy stwierdzono również, że w grupie badanych wykazujących wyłącznie aktywność radiologiczną nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia niepełnosprawności po 4 latach (HR = 1,53, bez istotności statystycznej).

Podjęto próbę dokładniejszej analizy tej grupy badanych w zależności od rodzaju aktywności radiologicznej. W grupie pacjentów, którzy w kontrolnym MRI mieli wyłącznie zmiany T2, nie potwierdzono ryzyka postępu niepełnosprawności (HR = 0,96). Również u badanych z obecnością zmian Gd+ ryzyko postępu niesprawności nie osiągnęło istotności statystycznej, jednak wynik HR sugeruje, że taki związek może być obecny (HR = 2,17). Zależności te stwierdzono zarówno w modelu podstawowym, jak i w modelu wieloczynnikowym.

Badania własne nie potwierdziły więc istotnego wpływu obecności zmian T2 na przewidywanie postępu niepełnosprawności w kolejnych latach, co znajduje potwierdzenie również w innych pracach oceniających odpowiedź na leczenie. Wykazano w nich, że obecność zmian T2 nie była czynnikiem zwiększającym ryzyko postępu niepełnosprawności [65,131,133].

Według większości autorów wykrycie obecności zmian Gd+ lub rzutów w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii świadczy o aktywnym procesie zapalnym i dowodzi braku odpowiedzi na leczenie lub wysokiej aktywności choroby, więc w każdym z tych przypadków wymaga zmiany leczenia [110,131]. Natomiast obecność zmian T2 w pierwszym roku terapii nie musi być równoznaczna z brakiem odpowiedzi na leczenie, ale może być związana z obecnością resztkowej aktywności choroby w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia z powodu opóźnienia efektu DMT [65]. Stwierdzono, że maksymalny wpływ na aktywność MRI rozpoczyna się po 3 miesiącach dla fumaranu dimetylu i 7 miesiącach dla octanu glatirameru, jednak kinetyka początku działania i czasu osiągnięcia pełnej korzyści nie są znane dokładnie dla żadnego leku [134,135].

Aby zniwelować ten efekt, część autorów sugeruje wykonywanie kontrolnego badania MR po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (rebaseline), co może być przydatne do oceny skuteczności DMT [136,137,138,139].

Jednoczenie Tsantes i in. na podstawie własnego badania argumentowali, że rebaseline ma tylko niewielki wpływ na poprawę wartości prognostycznej NEDA po pięciu i siedmiu latach w porównaniu z wartością wyjściową [140].

W badaniach własnych dowiedziono, że jednoczesna aktywność kliniczna i radiologiczna w ciągu pierwszego roku leczenia jest związana z postępem niepełnosprawności w kolejnych latach.

Pojawia się pytanie, czy brak takiej aktywności, czyli utrzymanie parametru NEDA-3 w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii, można potraktować jako potencjalny czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie w RRMS.

W piśmiennictwie brak zgodności, czy NEDA-3 po 12 miesiącach przewiduje brak postępu niepełnosprawności w kolejnych latach i czy ten parametr może zostać użyty do przewidywania odpowiedzi na leczenie w obserwacji długoterminowej.

Rotstein i wsp. stwierdzili, że status NEDA po 2 latach może być optymalny pod względem wartości prognostycznej w dłuższej perspektywie. NEDA po 2 latach miała dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 78,3% dla braku progresji po 7 latach (zmiana wyniku w EDSS $\leq$ 0,5) [67].

Podobne obserwacje poczynili Tsantes i wsp., którzy zaobserwowali, że status NEDA-3 określał niższe ryzyko CDP po pięciu (OR 0,18, 95% CI 0,07–0,45, $p < 0,0001$) i siedmiu latach choroby (OR 0,15, 95% CI 0,05–0,44, $p < 0,0001$), z wysoką dodatnią (90%) i niską ujemną (42%) wartością predykcyjną, dobrą specyficznością i niską czułością [140].

Podobne zależności można znaleźć w pracy Goodin i wsp., którzy przeprowadzili długoterminową obserwację po randomizowanym badaniu interferonu beta-1b (IFNB-1b) i wykazali, że kliniczna NEDA przewidywała długoterminowy wynik niepełnosprawności [141].

Rotstein i wsp. przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanalizę w celu oceny związku między brakiem dowodów na aktywność choroby (NEDA-3) a brakiem długoterminowej progresji niepełnosprawności w terapii o niskiej i wysokiej skuteczności w RRMS. Po analizie 29 badań przeprowadzonych w okresie 2006–2021 stwierdzili, że parametr NEDA-3 wiąże się z brakiem długotrwałej progresji niepełnosprawności w RRMS zarówno w przypadku terapii o niskiej, jak i wysokiej skuteczności. W badaniach, w których nie stwierdzono progresji $\leq$ 80%, łączna wartość PPV (dodatnia wartość predykcyjna) dla terapii o niskiej skuteczności wynosiła 81% (95% CI 75%–86%), a dla terapii o wysokiej skuteczności 86% (95% CI 80%–90%) [142].

Natomiast inni autorzy podają w wątpliwość wartość prognostyczną parametru NEDA-3.

Prosperini i wsp. w długoterminowym badaniu zidentyfikowali ponad 20% pacjentów, którzy pomimo osiągnięcia statusu NEDA w ciągu pierwszych 2 lat leczenia lekami platformowymi doświadczyli pogorszenia związanego z rzutem (RAW) lub progresji niezależnej od aktywności rzutowej (PIRA) w kolejnych latach [108].

Z drugiej strony kilku autorów argumentowało, że niepowodzenie w osiągnięciu NEDA niekoniecznie jest dobrym predyktorem długotrwałej niepełnosprawności i nie musi wiązać się z postępem niepełnosprawności w kolejnych latach [133,143].

W badaniach własnych dowiedziono, że grupa pacjentów, którzy utrzymali parametr NEDA-3 po pierwszym roku leczenia miała najkorzystniejszy profil prognostyczny w perspektywie kolejnych 4 lat badania. Badani z tej grupy nie osiągnęli przyjętego progu niepełnosprawności do 48 miesiąca od włączenia leczenia lekami o umiarkowanej skuteczności. Po 60 miesiącach od początku leczenia nadal 79,2% pacjentów nie wykazywało cech postępu niepełnosprawności. W niniejszej pracy stwierdzono ponadto, że 38% badanych wykazujących pełną odpowiedź na leczenie w 1. roku utrzymało parametr NEDA-3 po kolejnych 48 miesiącach Jest to bardzo interesujące spostrzeżenie, ponieważ dane z piśmiennictwa podają porównywalny odsetek pacjentów utrzymujących parametr NEDA przy pomocy HET (30–40% w okresie 5–7 lat) [144,145,146,147].

Badanie wykazało jednak, że 21% pacjentów z grupy NEDA po 12 miesiącach wykazało postęp niepełnosprawności w ciągu kolejnych 4 lat obserwacji. Wyniki te są porównywalne do obserwacji dokonanych przez Prosperini i wsp., którzy stwierdzili, że 26% badanych zachowujących NEDA-3 po 24 miesiącach doświadczyło narastania niepełnosprawności po 12 latach obserwacji [108].

Według Cree i wsp. 2-letni punkt końcowy NEDA-3 nie był predyktorem długoterminowej stabilności w obserwacji 10-letniej, więc nie jest on wystarczający jako cel terapeutyczny w stwardnieniu rozsianym [133].

Istnieją zatem wątpliwości dotyczące wartości prognostycznej NEDA.

Dane naukowe dotyczące zdolności NEDA-3 do przewidywania przyszłej niepełnosprawności i odpowiedzi na leczenie są niewystarczające. Mimo że NEDA jako złożony parametr zapewnia bardziej wszechstronną ocenę efektów leczenia i stanu choroby niż każda z domen indywidualnie, to jednak łączenie różnych kompozytów nie eliminuje ograniczeń każdego z nich [128,129,143,149,150].

Ponadto ocena poszczególnych domen NEDA może być subiektywna i niekiedy znacznie różni się pomiędzy ośrodkami [151,152,153].

Parametr NEDA-3 ma również swoje ograniczenia związane z faktem, że bazując na pomiarach liczby rzutów choroby i aktywności MRI, analizujemy wpływ leków na proces zapalny OUN, natomiast nie odzwierciedla to toczącego się równolegle procesu neurodegeneracyjnego [91,154].

Dodanie domeny neurodegeneracji lub funkcji poznawczych byłoby pożądane w celu rozszerzenia zakresu oceny NEDA poza komponent zapalny SM [155,156,157,158,159].

Wczesne przewidywanie odpowiedzi na leczenie nadal pozostaje jedną z głównych trudności w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Koncepcja „braku dowodów na aktywność choroby" (NEDA) jest jedną z propozycji jako markera odpowiedzi na leczenie opartego na braku rzutów, progresji niepełnosprawności i aktywności radiologicznej.

Dane z piśmiennictwa oraz uzyskane w pracy wyniki ukazują pewne niedoskonałości parametru NEDA-3 jako narzędzia do przewidywania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MS.

Celowe wydaje się uzupełnienie go o dodatkowe parametry, które mogłyby zostać wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej.

Trwa jednak debata na temat optymalnych składników, które należy uwzględnić w kompozycie NEDA (ocena funkcji poznawczych, np. SDMT, biomarkery, np. NfL, TVW, PROMS i in.), które mogą prowadzić do powstania nawet 8-składnikowego NEDA.

Pozostają też wątpliwości, czy tego typu wskaźnik będzie realistyczny do osiągnięcia w codziennej praktyce klinicznej dla jednego pacjenta [159,160,161,162,163].

5.5. Znaczenie pracy

Obecne podejście do terapii postaci rzutowo-remitujacej stwardnienia rozsianego opiera się na prognozowaniu przebiegu choroby, wstępnym wyborze leku i ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie.

Zwiększenie dostępności leków o wysokiej skuteczności oraz liczne doniesienia w literaturze dowodzące przewagi wczesnego zastosowania tych leków w porównaniu do metod eskalacyjnych skłaniają do coraz częstszego sięgania po HET u nowo zdiagnozowanych pacjentów.

Nadal istnieje jednak spora grupa chorych, u których z różnych przyczyn decydujemy się na inicjację leczenia przy pomocy leków o umiarkowanej skuteczności. W tej grupie ocena odpowiedzi na leczenie jest szczególnie istotna. Niniejsze badanie wykazało, że najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym w ciągu pierwszego roku terapii są rzuty choroby. Wystąpienie nawet 1 rzutu w początkowym okresie leczenia znacząco pogarsza rokowanie i wymaga bezzwłocznej modyfikacji terapii.

Analiza wczesnej odpowiedzi na leczenie przy pomocy parametrów klinicznych i radiologicznych przynosi szereg informacji istotnych przy podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych. Ocena aktywności choroby w pierwszym roku leczenia może być czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie w kolejnych latach i pomaga zidentyfikować pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie, zagrożonych postępem niepełnosprawności w kolejnych latach.

Parametr NEDA wydaje się obiecującym czynnikiem prognostycznym związanym z brakiem długotrwałej progresji niepełnosprawności. Jego utrata następuje najczęściej z powodu aktywności MRI. Sama obecność pojedynczych zmian T2 w obrazie MR po pierwszych 12 miesiącach leczenia może wynikać z resztkowej aktywności choroby i nie zawsze wymaga zmiany terapii.

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają, że NEDA-3 jest niewystarczająca i nie gwarantuje braku progresji niepełnosprawności w obserwacji długoterminowej. Istnieje konieczność uzupełnienia tego parametru o dodatkowe wskaźniki uwzgledniające proces zapalny i neurodegenerację, które mogłyby zostać wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej w celu identyfikacji konieczności zmiany leczenia.

W porównaniu z dostępnymi publikacjami o podobnej tematyce niniejsza praca wyróżnia się dużą liczbą zebranych danych. Oceniono takie parametry jak liczba i ciężkość rzutów, liczba nowych zmian T2 i Gd+ w badaniach MRI mózgowia i rdzenia kręgowego, stan neurologiczny w skali EDSS oraz zmianę EDSS w poszczególnych grupach badanych. Przeprowadzono szczegółowe porównania pomiędzy poszczególnymi grupami badanymi, wykorzystując odpowiednio dobrane metody statystyczne.

Analizowana grupa badana jest reprezentatywna dla populacji chorych z MS.

Atutem pracy jest wyeliminowanie różnic w ocenie EDSS oraz ocenie MRI, co stanowi znaczną trudność w wieloośrodkowych badaniach oceniających odpowiedź na leczenie.

W pracy własnej dokonano oceny MRI wykonanego na tym samym aparacie, według identycznego protokołu i ocenionego przez tego samego radiologa, co zmniejsza prawdopodobieństwo błędu. Również ocena EDSS była przeprowadzana wyłącznie przez jednego badacza (autorkę niniejszej pracy).

5.6. Ograniczenia pracy

Jednym z ograniczeń pracy jest z pewnością mała liczebność grupy badanej. Badania oceniające odpowiedź na leczenie są zwykle wieloośrodkowe i dotyczą licznych grup pacjentów, co jednak wiąże się z wymienionymi wcześniej różnicami w ocenie badanych parametrów pomiędzy poszczególnymi ośrodkami.

Drugim ograniczeniem pracy jest badanie odpowiedzi na leczenie wyłącznie lekami o umiarkowanej skuteczności co rodzi niepewność dotyczącą możliwości zastosowania podobnej oceny we wszystkich aktualnie stosowanych DMT.

6. WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonego badania pozwoliły na wyciagnięcie następujących wniosków:

1. W ciągu pierwszego roku terapii lekami platformowymi częściej obserwuje się aktywność radiologiczną niż kliniczną, a parametr NEDA po pierwszych 12 miesiącach zachowuje 47% badanych.
2. Wystąpienie rzutów choroby i/lub zmian Gd+ w okresie pierwszego roku terapii immunomodulującej jest związane z wyższym ryzykiem postępu niepełnosprawności w ciągu kolejnych 4 lat, co wskazuje na konieczność szybkiej eskalacji leczenia u pacjentów z aktywnością choroby.
3. Obecność zmian T2 w badaniu MR po pierwszych 12 miesiącach leczenia nie jest związana z postępem niepełnosprawności w ciągu kolejnych 4 lat, co częściowo może wynikać z „resztkowej" aktywności po włączeniu leczenia.
4. Utrzymanie parametru NEDA-3 po pierwszym roku leczenia jest związane z mniejszym postępem niepełnosprawności po 5 latach, ale nie jest idealnym czynnikiem predykcyjnym progresji choroby.
5. Dla lepszej oceny odpowiedzi na leczenie w praktyce klinicznej konieczne jest włączenie dodatkowych parametrów uzupełniających NEDA-3.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, Demyelination, Neurodegeneration and Neuroprotection in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. J Neuroimmunol 2007; 184:37–44.

2. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. Handb Clin Neurol. 2014;122:15–58. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00002-9. PMID: 24507512.

3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30300457.

4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017 Jan;13(1):25–36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.

5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:938-952.

6. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622–1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.

7. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014;83(11): 1022–1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.

8. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd edition. MSIF;2020.

9. https://atlasofms.org/map/poland/epidemiology/number-of-people-with-ms.

10. Brola W, Sobolewski P, Flaga S, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. BMC Neurol. 2016;16(1):134, doi: 10.1186/s12883-016-0662-8.

11. Kapica-Topczewska K, Brola W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kulakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. Mult Scler Relat Disord. 2018;21:51–55. doi: 10.1016/j.msard.2018.02.016.

12. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, ed. McAlpine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone; 2005:287–346.

13. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996 Apr;46(4):907–911. doi: 10.1212/wnl.46.4.907. PMID: 8780061.

14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.

15. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928. PMID: 29358317; PMCID: PMC6120692.

16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria Lancet Neurol. 2018 Luty;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. EPUB 2017 Grudzień 21. PMID: 29275977.

17. Załącznik B.46. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.60.

18. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012 Luty;11(2):157–169. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5. PMID: 22265211.

19. Clinically isolated syndrome (CIS). https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-ofMS/Clinically-Isolated-Syndrome--(CIS) (March 27, 2021).

20. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;72(9):800–805, doi: 10.1212/01. wnl.0000335764.14513.1a.

21. Okuda DT, Lebrun-Frénay C. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. Mult Scler. 2024 May;30(6):630–636. doi: 10.1177/13524585241245306. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38619142; PMCID: PMC11071642.

22. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 2016;139(Pt 9):2395–2405. doi: 10.1093/brain/aww173.

23. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, Aarden P, Dahlke F, Arnold DL, Wiendl H, Chitnis T, Nichols TE, Kieseier BC, Bermel RA. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain. 2022 Sep 14;145(9):3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016. PMID: 35104840; PMCID: PMC9536294.

24. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011;69:292–302. doi: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374; PMCID: PMC3084507.

25. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, Amezcua L, Banwell B, Bar-Or A, Barkhof F, Butzkueven H, Ciccarelli O, Chataway J, Cohen JA, Comi G, Correale J, Deisenhammer F, Filippi M, Fiol J, Freedman MS, Fujihara K, Granziera C, Green AJ, Hartung HP, Hellwig K, Kappos L, Kimbrough D, Killestein J, Lublin F, Marignier R, Ann Marrie R, Miller A, Otero-Romero S, Ontaneda D, Ramanathan S, Reich D, Rocca MA, Rovira À, Saidha S, Salter A, Sastre-Garriga J, Saylor D, Solomon AJ, Sormani MP, Stankoff B, Tintore M, Tremlett H, Van der Walt A, Viswanathan S, Wiendl H, Wildemann B, Yamout B, Zaratin P, Calabresi PA, Coetzee T, Thompson AJ. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2025 Oct;24(10):850–865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4. Erratum in: Lancet Neurol. 2025 Nov;24(11):e13. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00355-2. PMID: 40975101.

26. McDonald 2024 update by X. Montalban at ECTRIMS The 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 18-20 September 2024 Copenhagen, Denmark.

27. Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2019;76(5):536–541. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4905.

28. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2019;18(10):973–980. doi:10.1016/s1474-4422(19)30 151–6.

29. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. Front. Neurol. 2017;8:577. doi: 10.3389/fneur.2017.00 577.

30. He A, Merkel B, Brown JWL et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol. 2020;19(4):307–316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30 067–3.

31. Hillert J, Magyari M, Soelberg Sorensen P et al. Treatment switching and discontinuation over 20 years in the big multiple sclerosis data network. Front. Neurol. 2021;12:647 811. doi:10.3389/fneur.2021.647 811.

32. Popiel M, Bartosik-Psujek H. Przyczyny zmiany leczenia immunomodulacyjnego u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym. Aktualności Neurologiczne. 2021;21(1):3–8.

33. Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis Continuum (Minneap, Minn). 2022 Aug 1;28(4):1025–1051. doi: 10.1212/CON.0000000000001170. PMID: 35938656.

34. De Stefano N, Comi G, Kappos L et al. Efficacy of subcutaneous interferon ß-1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2014;85(6):647–653. doi:10.1136/jnnp-2013-306 289.

35. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsingremitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Neurology 1993;43(4):655–661. doi:10.1212/wnl.43.4.655.

36. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. 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(7):1268–1276. doi: 10.1212/wnl.45.7.1268.

37. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsingmultiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247–256. doi:10.1016/s1474-4422(13)70 308–9.

38. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2012;367(12):1098–1107. doi:10.1056/ NEJMoa1 114 287.

39. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2012;367(12):1087–1097. doi:10.1056/ NEJMoa1 206 328.

40. Bafiertam: Prescribing information, section 12.1. Banner Life Sciences LLC; 2021. Accessed June 22, 2022. bafiertam.com/pdf/bafiertamprescribing-information.pdf.

41. Vumerity: Prescribing information, section 12.1. Alkermes Inc; 2019. Accessed June 22, 2022. accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211855s000lbl.pdf

42. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010;362(5):402–415. doi:10.1056/ NEJMoa0 907 839.

43. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010;362(5):387–401. doi:10.1056/ NEJMoa0 909 494.

44. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2018;379(11):1017–1027. doi:10.1056/ NEJMoa1 800 149.

45. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018;391(10 127):1263–1273. doi:10.1016/S0140-6736(18) 30 475–6.

46. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021–1033. doi:10.1016/ s1474-4422(19)30 238–8.

47. Comi G, Kappos L, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009–1020. doi:10.1016/ s1474-4422(19)30 239-x.

48. Kappos L, Fox R, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the activecomparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2021;78(5):558–567. doi:10.1001/jamaneurol. 2021.0405.

49. Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A placebocontrolled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010;362(5):416–426. doi:10.1056/ NEJMoa0 902 533.

50. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2006;354(9):899–910. doi: 10.1056/NEJMoa044 397.

51. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1 601 277.

52. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressivemultiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017;376(3):209–220. doi:10.1056/ NEJMoa1 606 468.

53. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2020;383(6):546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1 917 246.

54. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as firstline treatment for patients with relapsingremitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380(9856):1819–1828. doi:10.1016/ s0140-6736(12)61 769–3.

55. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patientswith relapsingmultiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380(9856):1829–1839. doi:10.1016/s0140-6736(12)61 768–1.

56. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. J. Neurol. 1997;244(3):153–159. doi:10.1007/s004 150 050 066.

57. Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 2002;360(9350):2018–2025. doi:10.1016/s0140-6736(02)12 023-x.

58. Río J, Castilló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalbán X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. Mult Scler. 2009 Jul;15(7):848–853. doi: 10.1177/1352458509104591. PMID: 19542263.

59. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013;19:605–612. 10.1177/1352458512460605.

60. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis- Shifing the Goal Posts. Ann Indian Acad Neurol. 2019 lipiec-wrzesień; 22(3):261-263. DOI: 10.4103/AIAN. AIAN_159_19. PMID: 31359933; PMCID: PMC6613429.

61. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm, Curr. Opin. Neurol. 2018;31:233–243.

62. Slezáková D, Kadlic P, Jezberová M, Boleková V, Valkovič P, Minar M. Brain volume loss in multiple sclerosis is independent of disease activity and might be prevented by early disease-modifying therapy. Neurol Neurochir Pol. 2023;57(3):282–288. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0031. Epub 2023 May 5. PMID: 37144903.

63. Matthews PM, Gupta D, Mittal D, Bai W, Scalfari A, Pollock KG, Sharma V, Hill N. The association between brain volume loss and disability in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2023 Jun;74:104714. doi: 10.1016/j.msard.2023.104714. Epub 2023 Apr 9. PMID: 37068369.

64. Río J, Rovira À, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana Á, Galán I, Castilló J, Arrambide G, Nos C, Tur C, Pujal B, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-β-treated multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2018 Mar;24(3):322–330. doi: 10.1177/1352458517698052. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28287331.

65. Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, Cordioli C, De Giglio L, De Rossi N, Galgani S, Rasia S, Ruggieri S, Tortorella C, Pozzilli C, Gasperini C. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(3):271–277. doi: 10.1136/jnnp-2019-322348. EPUB 2020. PMID: 31974130.

66. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E, Enzingher C, Fazekas F, Filippi M, Gallo A, Kappos L, Marrosu MG, Martinelli V, Prosperini L, Rocca MA, Rovira A, Sprenger T, Stromillo ML, Tedeschi G, Tintorè M, Tortorella C, Trojano M, Montalban X, Pozzilli C, Comi G, De Stefano N; MAGNIMS study group. Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS. Neurology. 2016 Jul 12;87(2):134–140. doi: 10.1212/WNL.0000000000002830. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27306626.

67. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. 2015;72:152–158.

68. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Feb;24(2):96–120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20. Erratum in: Mult Scler. 2020 Apr;26(4):517. doi: 10.1177/1352458520906383. PMID: 29353550.

69. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018 Apr 24;90(17):777–788. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347. Erratum in: Neurology. 2019 Jan 8;92(2):112. doi: 10.1212/WNL.0000000000006722. PMID: 29686116.

70. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, Montalban X, Morrow SA, Oh J, Rotstein D, Yeh EA; Canadian MS Working Group. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. Can J Neurol Sci. 2020 Jul;47(4):437–455. doi: 10.1017/cjn.2020.66. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32654681.

71. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler. 1999 Aug;5(4):244–250. doi: 10.1177/135245859900500409. PMID: 10467383.

72. Masanneck L, Rolfes L, Regner-Nelke L, Willison A, Räuber S, Steffen F, Bittner S, Zipp F, Albrecht P, Ruck T, Hartung HP, Meuth SG, Pawlitzki M. Detecting ongoing disease activity in mildly affected multiple sclerosis patients under first-line therapies. Mult Scler Relat Disord. 2022 Jul; 63:103927. doi: 10.1016/j.msard.2022.103927. Epub 2022 May 28. PMID: 35700670.

73. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms-A Narrative Review. Neurol Ther. 2021 Jun;10(1):75–98. doi: 10.1007/s40120-021-00239-2. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33877583; PMCID: PMC8057008.

74. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444–1452.

75. https://www.neurostatus.net/.

76. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol Przegl Neurol. 2016;12(2):80–95.

77. Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. Pol. Przegl. Neurol 2017;13(1):32–35.

78. R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna 2023. https://www.R-project.org/)

79. Fox J, Weisberg S. An R Companion to Applied Regression, Third edition. Sage, Thousand Oaks CA. 2019. <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>.

80. Lüdecke D. Data Visualization for Statistics in Social Science. R package version 2.8.15, 2023 <https://CRAN.R-project.org/package=sjPlot>.

81. Lüdecke D, Ben-Shachar M, Patil I, Makowski D. Extracting, Computing and Exploring the Parameters of Statistical Models using R. Journal of Open Source Software, 2020;5(53):2445. doi:10.21105/joss.02445.

82. Lüdecke D, Ben-Shachar M, Patil I, Waggoner P, Makowski D. Performance: An R Package for Assessment, Comparison and Testing of Statistical Models. Journal of Open Source Software, 2021;6(60):3139. doi:10.21105/joss.03139.

83. Makowski D, Lüdecke D, Patil I, Thériault R, Ben-Shachar M, Wiernik B. Automated Results Reporting as a Practical Tool to Improve Reproducibility and Methodological Best Practices Adoption. CRAN, 2023. <https://easystats.github.io/report/>.

84. Sjoberg D, Baillie M, Fruechtenicht C, Haesendonckx S, Treis T. ggsurvfit: Flexible Time-to-Event Figures. R package version 1.0.0, 2023 <https://CRAN.R-project.org/package=ggsurvfit>.

85. Sjoberg D, Whiting K, Curry M, Lavery J, Larmarange J. Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. The R Journal, 2021;13:570–580. doi:10.32614/RJ-2021-053.

86. Therneau T. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.5-5, 2023 <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.

87. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York 2016. ISBN 978-3-319-24277-4, <https://ggplot2.tidyverse.org>.

88. Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.1.3, 2023 <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.

89. Capra R, Cordioli C, Rasia S, Gallo F, Signori A, Sormani MP. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. Mult Scler. 2017 Nov;23(13):1757–1761. doi: 10.1177/1352458516687402. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28080255.

90. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS; Danish Multiple Sclerosis Group. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. Eur J Neurol. 2018

Oct;25(10):1262–e110. doi: 10.1111/ene.13692. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29847005.

91. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, Palace J, Rocca MA, Ciccarelli O, Barkhof F, Sastre-Garriga J, Vrenken H, Frederiksen JL, Yousry TA, Enzinger C, Rovira A, Kappos L, Pozzilli C, Montalban X, De Stefano N; MAGNIMS. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. Neurology. 2019 22 Jan;92(4):180–192. doi: 10.1212/WNL.0000000000006810. EPUB 2018 26 Dec PMID: 30587516; PMCID: PMC6345120.

92. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, Alkhawajah M, Airas L, Linker R, Oreja-Guevara C. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. Front Immunol. 2022 Sep 27;13:991291. doi: 10.3389/fimmu.2022.991291. PMID: 36238285; PMCID: PMC9551305.

93. Hartung HP, Kappos L, Goodin DS, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Jeffery D, Petkau J, White R, Bogumil T, Beckmann K, Stemper B, Suarez G, Sandbrink R, Pohl C. Predictors of disease activity in 857 patients with MS treated with interferon beta-1b. J Neurol. 2015 Nov;262(11):2466–2471. doi: 10.1007/s00415-015-7862-9. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26239222; PMCID: PMC4639578.60.

94. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, et al. MSBase Study Group. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. Brain. 2017 Sep 1;140(9):2426–2443. doi: 10.1093/brain/awx185. PMID: 29050389.

95. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019 May;15(5):287–300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8. PMID: 30940920.

96. Kułakowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A, Bartosik-Psujek H, Brola W, Głąbiński A, Stasiołek M, Losy J, Potemkowski A, Rejdak K, Sarzyńska-Długosz I, Siger M, Stępień A, Wawrzyniak S, Zaborski J, Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M. Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia

rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego DOI: 10.5603/PPN.a2023.0018 Pol. Przegl. Neurol 2023;19(3):163–189.

97. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, Aljarallah S, Bohlega S, Dahdaleh M, Almahdawi A, Khoury SJ, Koussa S, Slassi E, Daoudi S, Aref H, Mrabet S, Zeineddine M, Zakaria M, Inshasi J, Gouider R, Alroughani R. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. Mult Scler Relat Disord. 2024 Mar; 83:105435. doi: 10.1016/j.msard.2024.105435. Epub 2024 Jan 7. PMID: 38245998.

98. Salter AR, Marrie RA, Agashivala N, et al. Patient perspectives on switching disease-modifying therapies in the NARCOMS registry. Patient Prefer Adherence. 2014;8:971–979. doi: 10.2147/PPA.S49903.

99. Colhoun S, Wilkinson C, Izat A, White S, Pull E, Roberts M. Multiple sclerosis and disease modifying therapies: results of two UK surveys on factors influencing choice. Br J Neurosci Nurs. 2015;11:7–13. doi: 10.12968/bjnn.2015.11.1.7.

100. Pachner A. The Brave New World of Early Treatment of Multiple Sclerosis: Using the Molecular Biomarkers CXCL13 and Neurofilament Light to Optimize Immunotherapy. Biomedicines. 2022 Aug 28;10(9):2099. doi: 10.3390/biomedicines10092099. PMID: 36140203; PMCID: PMC9495360.

101. Åkesson J, Hojjati S, Hellberg S, Raffetseder J, Khademi M, Rynkowski R, Kockum I, Altafini C, Lubovac-Pilav Z, Mellergård J, Jenmalm MC, Piehl F, Olsson T, Ernerudh J, Gustafsson M. Proteomics reveal biomarkers for diagnosis, disease activity and long-term disability outcomes in multiple sclerosis. Nat Commun. 2023 Oct 30;14(1):6903. doi: 10.1038/s41467-023-42682-9. PMID: 37903821; PMCID: PMC10616092.

102. Biernacki T, Kokas Z, Sandi D, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Faragó P, Kincses TZ, Klivényi P, Bencsik K, Vécsei L. Emerging Biomarkers of Multiple Sclerosis in the Blood and the CSF: A Focus on Neurofilaments and Therapeutic Considerations. Int J Mol Sci. 2022 Mar 21;23(6):3383. doi: 10.3390/ijms23063383. PMID: 35328802; PMCID: PMC8951485.

103. Maglio G, D'Agostino M, Caronte FP, Pezone L, Casamassimi A, Rienzo M, Di Zazzo E, Nappo C, Medici N, Molinari AM, Abbondanza C. Multiple Sclerosis: From the Application of Oligoclonal Bands to Novel Potential Biomarkers. Int J Mol Sci. 2024 May 15;25(10):5412. doi: 10.3390/ijms25105412. PMID: 38791450; PMCID: PMC11121866.

104. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. Nat Rev Neurol. 2015 Jul;11(7):379–389. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26032396.

105. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Danny B, Christensen JR, Christensen MK, Hansen V, Illes Z, Jensen HB, Kant M, Papp V, Petersen T, Prakash S, Rasmussen PV, Schäfer J, Theódórsdóttir Á, Weglewski A, Sorensen PS, Magyari M. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. Neurology. 2020 Aug 25;95(8):e1041–e1051. doi: 10.1212/WNL.0000000000010135. Epub 2020 Jul 7. Erratum in: Neurology. 2023 Mar 7;100(10):496. doi: 10.1212/WNL.0000000000201391. PMID: 32636328.

106. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, Brescia Morra V, Pozzilli C, De Luca G, Inglese M, Salemi G, Maniscalco GT, Cocco E, Sola P, Lus G, Conte A, Amato MP, Granella F, Gasperini C, Bellantonio P, Totaro R, Rovaris M, Salvetti M, Torri Clerici VLA, Bergamaschi R, Maimone D, Scarpini E, Capobianco M, Comi G, Filippi M, Trojano M; Italian MS Register. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2021 May 31; 14:17562864211019574. doi: 10.1177/17562864211019574. PMID: 34104220; PMCID: PMC8170278.

107. Casanova B, Quintanilla-Bordás C, Gascón F. Escalation vs. Early Intense Therapy in Multiple Sclerosis. J Pers Med. 2022 Jan 17;12(1):119. doi: 10.3390/jpm12010119. PMID: 35055434; PMCID: PMC8778390.

108. Prosperini L, Ruggieri S, Haggiag S, Tortorella C, Pozzilli C, Gasperini C. Prognostic Accuracy of NEDA-3 in Long-term Outcomes of Multiple Sclerosis.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Aug 9;8(6):e1059. doi: 10.1212/NXI.0000000000001059. PMID: 34373345; PMCID: PMC8353667.

109. De Stefano N, Comi G, Kappos L et al. Efficacy of subcutaneous interferon ß-1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2014;85(6):647–653. doi:10.1136/jnnp-2013-306 289.

110. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, Rudick RA. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β. Ann Neurol. 2013 Jan;73(1):95–103. doi: 10.1002/ana.23758. PMID: 23378325.

111. Hersh CM, Sun Z, Conway DS, Sotirchos ES, Fitzgerald KC, Hua LH, Ziemssen T, Naismith RT, Pellegrini F, Grossman C, Campbell N. A 2-stage model of heterogenous treatment effects for brain atrophy in multiple sclerosis utilizing the MS PATHS research network. Mult Scler Relat Disord. 2024 Nov;91:105847. doi: 10.1016/j.msard.2024.105847. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39260226.

112. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Piani Meier D, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2016 Sep;22(10):1297–1305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585439; PMCID: PMC5015759.

113. Kania K, Ambrosius W, Kozubski W, Kalinowska-Łyszczarz A. The impact of disease modifying therapies on cognitive functions typically impaired in multiple sclerosis patients: a clinician's review. Front Neurol. 2023 Jul 12;14:1222574. doi: 10.3389/fneur.2023.1222574. PMID: 37503514; PMCID: PMC10368887.

114. Maglio G, D'Agostino M, Caronte FP, Pezone L, Casamassimi A, Rienzo M, Di Zazzo E, Nappo C, Medici N, Molinari AM, Abbondanza C. Multiple Sclerosis: From the Application of Oligoclonal Bands to Novel Potential Biomarkers. Int J Mol Sci. 2024 May 15;25(10):5412. doi: 10.3390/ijms25105412. PMID: 38791450; PMCID: PMC11121866.

115. Biernacki T, Kokas Z, Sandi D, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Faragó P, Kincses TZ, Klivényi P, Bencsik K, Vécsei L. Emerging Biomarkers of Multiple Sclerosis in the Blood and the CSF: A Focus on Neurofilaments and Therapeutic Considerations. Int J Mol Sci. 2022 Mar 21;23(6):3383. doi: 10.3390/ijms23063383. PMID: 35328802; PMCID: PMC8951485.

116. Abdelhak A, Benkert P, Schaedelin S, Boscardin WJ, Cordano C, Oechtering J, Ananth K, Granziera C, Melie-Garcia L, Montes SC, Beaudry-Richard A, Achtnichts L, Oertel FC, Lalive PH, Leppert D, Müller S, Henry RG, Pot C, Matthias A, Salmen A, Oksenberg JR, Disanto G, Zecca C, D'Souza M, Du Pasquier R, Bridel C, Gobbi C, Kappos L, Hauser SL, Cree BAC, Kuhle J, Green AJ; UCSF, MS EPIC, and the SMSC Study Teams. Neurofilament Light Chain Elevation and Disability Progression in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2023 Dec 1;80(12):1317–1325. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3997. PMID: 37930670; PMCID: PMC10628837.

117. Ghezzi A, Neuteboom RF. Neurofilament Light Chain in Adult and Pediatric Multiple Sclerosis: A Promising Biomarker to Better Characterize Disease Activity and Personalize MS Treatment. Neurol Ther. 2023 Dec;12(6):1867–1881. doi: 10.1007/s40120-023-00535-z. Epub 2023 Sep 8. Erratum in: Neurol Ther. 2024 Jun;13(3):931. doi: 10.1007/s40120-024-00598-6. PMID: 37682513; PMCID: PMC10630260.

118. Abdalla A M, El-Nasser AA, Fouad M, Swelam M. Prediction of response to disease-modifying therapy in multiple sclerosis. Journal of Medicine in Scientific Research. 2023;6(4): Article 2. DOI: https://doi.org/10.59299/2537-0928.1044.

119. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, Reder AT, Li D, Langdon D, Wolf C, Beckmann K, Konieczny A, Ebers GC; 16-Year Long Term Follow-up Study Investigators. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16-year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β-1b trial in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Mar;83(3):282–287. doi: 10.1136/jnnp-2011-301178. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22193561.

120. Hoffmann O, Gold R, Meuth SG, Linker RA, Skripuletz T, Wiendl H, Wattjes MP. Prognostic relevance of MRI in early relapsing multiple sclerosis: ready to guide treatment decision making? Ther Adv Neurol Disord. 2024 Feb 7; 17:17562864241229325. doi: 10.1177/17562864241229325. PMID: 38332854; PMCID: PMC10851744.

121. Río J, Rovira À, Gasperini C, Tintoré M, Prosperini L, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana Á, Galán I, Midaglia L, Rodriguez-Acevedo B, Zabalza A, Castilló J, Arrambide G, Nos C, Cobo Á, Tur C, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X. Treatment response scoring systems to assess long-term prognosis in self-injectable DMTs relapsing-remitting multiple sclerosis patients. J Neurol. 2022 Jan;269(1):452–459. doi: 10.1007/s00415-021-10823-z. Epub 2021 Oct 1. Erratum in: J Neurol. 2022 Jan;269(1):460. doi: 10.1007/s00415-021-10906-x. PMID: 34596743.

122. Jamroz-Wiśniewska A, Zajdel R, Słowik A, Marona M, Wnuk M, Adamczyk-Sowa M, Adamczyk B, Lasek-Bal A, Puz P, Stęposz A, Krzystanek E, Patalong-Ogiewa M, Pokryszko-Dragan A, Budrewicz S, Koziarska D, Karbicka A, Wawrzyniak S, Fryze W, Furtak-Niczyporuk M, Rejdak K. Modified Rio Score with Platform Therapy Predicts Treatment Success with Fingolimod and Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. J Clin Med. 2021 Apr 22;10(9):1830. doi: 10.3390/jcm10091830. PMID: 33922368; PMCID: PMC8122749.

123. Chappell M, Sanderson A, Arun T, Green C, Davies H, Tempest M, Watkins D, Arber M, McCool R. Literature review and meta-analysis of natalizumab therapy for the treatment of highly active relapsing remitting multiple sclerosis in the 'suboptimal therapy' patient population. J Neurol Sci. 2024 Sep 15; 464:123172. doi: 10.1016/j.jns.2024.123172. Epub 2024 Aug 6. PMID: 39142083.

124. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2021;23(7):19. doi: 10.1007/s11940-021-00677-1. Epub 2021 May 15. PMID: 34025110; PMCID: PMC8121641.

125. Kappos L, Fox R, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the activecomparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2021;78(5):558–567. doi:10.1001/jamaneurol. 2021.0405.

126. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1 601 277.

127. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2020;383(6):546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1 917 246.

128. Mayssam EN, Eid C, Khoury SJ, Hannoun S. "No evidence of disease activity": Is it an aspirational therapeutic goal in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2020 May;40:101935. doi: 10.1016/j.msard.2020.101935. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31951861.

129. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 Aug;23(9):1179–1187. doi: 10.1177/1352458517703193. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28381105; PMCID: PMC5536258.

130. Kunchok A, Lechner-Scott J, Granella F, Trojano M, Alroughani R, Sola P, Ferraro D, Lugaresi A, Onofrj M, Ozakbas S, Izquierdo G, Grammond P, Luis Sanchez-Menoyo J, Van Wijmeersch B, Boz C, Pucci E, McCombe P, Grand'Maison F, Spitaleri D, Vucic S, Hupperts R, Jokubaitis V, Sormani MP, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Prediction of on-treatment disability worsening in RRMS with the MAGNIMS score. Mult Scler. 2021 Apr;27(5):695–705. doi: 10.1177/1352458520936823. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32639855.

131. Prosperini L, Mancinelli CR, Sgarlata E, Tomassini V, Capra RR, Pozzilli C, Gasperini C. Minimal or No Evidence of Disease Activity: which target to prevent long-term disability in multiple sclerosis? Mult Scler 2017;23(suppl3):386(P769).

132. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, Duquette P, Girard M, Prat A, Izquierdo G, Grammond P, Van Pesch V, Pucci E, Grand'Maison F, Hupperts R, Granella F, Sola P, Bergamaschi R, Iuliano G, Spitaleri D, Boz C, Hodgkinson S, Olascoaga J, Verheul F, McCombe P, Petersen T, Rozsa C, Lechner-Scott J, Saladino ML, Farina D, Iaffaldano P, Paolicelli D, Butzkueven H, Lugaresi A, Trojano M; MSBase Study Group. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. Ann Neurol. 2016 Jul;80(1):89–100. doi: 10.1002/ana.24682. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27145331.

133. University of California, San Francisco MS-EPIC Team: Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Ann Neurol. 2016 Oct;80(4):499–510. doi: 10.1002/ana.24747. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27464262; PMCID: PMC5105678.

134. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. 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. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001 Mar;49(3):290–297. PMID: 11261502.

135. Kappos L, Gold R, Miller DH, MacManus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Eraksoy M, Meluzinova E, Dufek M, Yang M, Dawson K, O'Neill GN. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing--remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. Mult Scler. 2012 Mar;18(3):314–321. doi: 10.1177/1352458511421054. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21878455.

136. Dallera G, Affinito G, Caliendo D, Petracca M, Carotenuto A, Triassi M, Brescia Morra V, Palladino R, Moccia M. The independent contribution of brain, spinal cord and gadolinium MRI in treatment decision in multiple sclerosis: A

population-based retrospective study. Mult Scler Relat Disord. 2023 Jan; 69:104423. doi: 10.1016/j.msard.2022.104423. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36436395.

137. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hacohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021 Aug;20(8):653–670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139157.

138. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brekke K, Brunborg C, Berg-Hansen P, Celius EG. Rebaseline no evidence of disease activity (NEDA-3) as a predictor of long-term disease course in a Norwegian multiple sclerosis population. Front Neurol. 2022 Nov 14;13:1034056. doi: 10.3389/fneur.2022.1034056. PMID: 36452173; PMCID: PMC9702815.

139. Bowen JD, Stulc J, Hunter SF, Chen H, Lewin JB, Scaramozza M, Bozin I, Then Bergh F. Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: NEDA-3 After Re-Baselining in the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. Adv Ther. 2024 Aug;41(8):3396–3406. doi: 10.1007/s12325-024-02901-1. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38878121; PMCID: PMC11263382.

140. Tsantes E, Curti E, Collura F, Bazzurri V, Fiore A, Granella F. Five- and seven-year prognostic value of new effectiveness measures (NEDA, MEDA and six-month delayed NEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2020 Jul 15;414:116827. doi: 10.1016/j.jns.2020.116827. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32289575.

141. Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, Li DK, Langdon D, Cutter G, Cook S, O'Donnell T, Kremenchutzky M, Oger J, Koelbach R, Pohl C, Wicklein EM; IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the 16- and 21-Year LTF Investigators. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal

trial of interferon beta-1b. Mult Scler. 2019 May;25(6):837–847. doi: 10.1177/1352458518773511. Epub 2018 May 15. PMID: 29761737.

142. Rotstein D, Solomon JM, Sormani MP, Montalban X, Ye XY, Dababneh D, Muccilli A, Shah P. Association of No Evidence of Disease Activity With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology. 2022 Jul 11;99(2):e209–e220. doi: 10.1212/WNL.0000000000200549. PMID: 35473761.

143. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' - is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? Eur J Neurol. 2018 Sep;25(9):1107-e101. doi: 10.1111/ene.13669. Epub 2018 May 28. PMID: 29687559; PMCID: PMC6099351.

144. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):254–260. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3. Epub 2009 Feb 7. PMID: 19201654.

145. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Traboulsee A, Belachew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, Napieralski J, Hauser SL, Giovannoni G. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2018 Mar 12;4(1):2055217318760642. doi: 10.1177/2055217318760642. PMID: 29568544; PMCID: PMC5858626.

146. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23122650.

147. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089952.

148. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2016 May 15;364:145–147. doi: 10.1016/j.jns.2016.03.025. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27084235.

149. Cohen M, Bresch S, Thommel Rocchi O, Morain E, Benoit J, Levraut M, Fakir S, Landes C, Lebrun-Frénay C. Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. Mult Scler Relat Disord. 2021 Sep; 54:103144. doi: 10.1016/j.msard.2021.103144. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34274736.

150. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, Morgan S, Halper J. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. Neurol Ther. 2023 Dec;12(6):1909–1935. doi: 10.1007/s40120-023-00549-7. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37819598; PMCID: PMC10630288.

151. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014 Mar 25;14:58. doi: 10.1186/1471-2377-14-58. PMID: 24666846; PMCID: PMC3986942.

152. Steinvorth SM, Röver C, Schneider S, Nicholas R, Straube S, Friede T. Explaining temporal trends in annualised relapse rates in placebo groups of randomised controlled trials in relapsing multiple sclerosis: systematic review and meta-regression. Mult Scler. 2013 Oct;19(12):1580–1586. doi: 10.1177/1352458513481009. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23471144.

153. De Stefano N, Battaglini M, Pareto D, Cortese R, Zhang J, Oesingmann N, Prados F, Rocca MA, Valsasina P, Vrenken H, Gandini Wheeler-Kingshott

CAM, Filippi M, Barkhof F, Rovira À; MAGNIMS Study Group. MAGNIMS recommendations for harmonization of MRI data in MS multicenter studies. Neuroimage Clin. 2022;34:102972. doi: 10.1016/j.nicl.2022.102972. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35245791; PMCID: PMC8892169.

154. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of "No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2018 Feb;20:231–238. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.016. Epub 2017 Dec 25. PMID: 29579629.

155. Guevara C, Garrido C, Martinez M, Farias GA, Orellana P, Soruco W, Alarcón P, Diaz V, Silva C, Kempton MJ, Barker G, de Grazia J. Prospective Assessment of No Evidence of Disease Activity-4 Status in Early Disease Stages of Multiple Sclerosis in Routine Clinical Practice. Front Neurol. 2019 Jul 24;10:788. doi: 10.3389/fneur.2019.00788. PMID: 31396148; PMCID: PMC6668013.

156. Jacobsen C, Zivadinov R, Myhr KM, Dalaker TO, Dalen I, Benedict RH, Bergsland N, Farbu E. Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in multiple sclerosis: A 10-year follow-up study. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2021 Feb 8;7(1):2055217321992394. doi: 10.1177/2055217321992394. PMID: 33623706; PMCID: PMC7876764.

157. Glasner P, Sabisz A, Chylińska M, Komendziński J, Wyszomirski A, Karaszewski B. Retinal nerve fiber and ganglion cell complex layer thicknesses mirror brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Restor Neurol Neurosci. 2022;40(1):35–42. doi: 10.3233/RNN-211176. PMID: 35180139.

158. Baetge SJ, Dietrich M, Filser M, Renner A, Stute N, Gasis M, Weise M, Lepka K, Graf J, Goebels N, Hartung HP, Aktas O, Meuth S, Albrecht P, Penner IK. Association of Retinal Layer Thickness With Cognition in Patients With Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 27;8(4): e1018. doi: 10.1212/NXI.0000000000001018. PMID: 34045307; PMCID: PMC8161541.

159. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms-A Narrative Review. Neurol Ther. 2021 Jun;10(1):75–98. doi: 10.1007/s40120-021-00239-2. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33877583; PMCID: PMC8057008.

160. Londoño AC, Carlos AM. Evidence of disease control: a realistic concept beyond NEDA in the treatment of multiple sclerosis. F1000Research. 2017;(6):566.

161. Oset M, Domowicz M, Wildner P, Siger M, Karlińska I, Stasiołek M, Świderek-Matysiak M. Predictive value of brain atrophy, serum biomarkers and information processing speed for early disease progression in multiple sclerosis. Front Neurol. 2023 Jul 25; 14:1223220. doi: 10.3389/fneur.2023.1223220. PMID: 37560452; PMCID: PMC10407123.

162. Szilasiová J, Rosenberger J, Fedičová M, Mikula P, Urban P, Gdovinová Z, Vitková M, Hanes J, Stevens E. Neurofilament Light Chain Levels Are Associated with Disease Activity Determined by No Evident Disease Activity in Multiple Sclerosis Patients. Eur Neurol. 2021;84(4):272–279. doi: 10.1159/000515806. Epub 2021 May 25. PMID: 34034261.

163. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D'Anna L, Huss A, Oeckl P, Ludolph AC, Kuhle J, Petzold A, Manley GT, Green AJ, Otto M, Tumani H. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. Nat Rev Neurol. 2022 Mar;18(3):158–172. doi: 10.1038/s41582-021-00616-3. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35115728.

WYKAZ TABEL I RYCIN

Wykaz tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania MS z 2010 i 2017 roku 13
Tabela 2. Zarejestrowane leki modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego (wg Cross A. Rilley C.)..... 20
Tabela 3. Skala Rio 28
Tabela 4. Zmodyfikowana skala Rio 28
Tabela 5. Przykłady zasad oceny odpowiedzi na leczenie 30
Tabela 6. Podstawowe statystyki czasu od pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia 40
Tabela 7. EDSS przy rozpoczęciu leczenia 44
Tabela 8. Charakterystyka parametrów wyjściowych w grupach I, II, III (Test U Manna Whitneya, Whitneya, Testat, Test median) 46
Tabela 9. Charaktetystyka parametrów wyjściowych w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna Whitneya, Test chi-kwadrat, Test median) 47
Tabela 10. Rodzaj leku pierwszego wyboru w poszczególnych grupach 48
Tabela 11. ARR po 12 mies. w grupach I, II, III (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa)..... 49
Tabela 12. ARR po 12 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa) 50
Tabela 13. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ po 12 mies. w grupach I, II, III (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa 51
Tabela 14. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ po 12 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa)..... 52
Tabela 15. Wynik punktacji w skali EDSS po 12 mies. w grupach I, II, III (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa) 53
Tabela 16. Wynik punktacji w skali EDSS po 12 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa)..... 54
Tabela 17. Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupach I, II, III (Test ANOVA Kruskala – Wallisa oraz U Manna – Whitneya) - podstawowe statystyki opisowe procentowej zmiany w punktacji w skali EDSS 55

Tabela 18. Zmiana w punktacji w skali EDSS w podgrupach IIa, IIb IIc (Test ANOVA Kruskala – Wallisa oraz U Manna – Whitneya) *56*
Tabela 19. ARR po kolejnych 48 mies. grupach I, II, III (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa) *57*
Tabela 20. ARR po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa) *57*
Tabela 21. Liczba nowych zmian T2 w MRI mózgowia w grupach I, II, III po kolejnych 48 mies. *60*
Tabela 22. Liczba nowych zmian Gd+ w MRI mózgowia w grupach I, II, III po kolejnych 48 mies. *61*
Tabela 23. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III-porównanie (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa) *62*
Tabela 24. Liczba nowych zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc - porównanie (Test U Manna Whitneya oraz ANOVA Kruskala Wallisa) *63*
Tabela 25. Wyniki punktacji w skali EDSS po kolejnych 48 mies. (jakościowo) w grupach I, II, III *64*
Tabela 26. Punktacja w skali EDSS (ilościowo) w poszczególnych grupach (Test ANOVA Kruskala – Wallisa i u Manna–Whitneya.) *65*
Tabela 27. Punktacja w skali EDSS po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc (Test ANOVA Kruskala – Wallisa i u Manna–Whitneya) *65*
Tabela 28. Zmiana punktacji w skali EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III . *66*
Tabela 29. Zmiana procentowa punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III (Test ANOVA Kruskala – Wallisa i U Manna-Whitneya) *67*
Tabela 30. Zmiana procentowa punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc *67*
Tabela 31. Porównanie badanych parametrów w gr. I, IIa, IIb, IIc. po kolejnych 48 mies. (Test ANOVA Kruskala-Wallisa i U Manna Whitneya) *68*
Tabela 32. Wyniki dopasowanego podstawowego modelu Coxa dla 4 grup aktywności choroby *75*
Tabela 33. Wyniki dopasowanego podstawowego modelu Coxa dla 5 grup aktywności choroby *76*
Tabela 34. Wyniki dopasowanego modelu Coxa dla 4 grup aktywności choroby *78*

Tabela 35. Wyniki dopasozanego modelu Coxa dla 5 grup aktywności choroby 79

Wykaz rycin

Rycina 1. Kryteria rozpoznania MS z 2024r (w oparciu o wystąpienie X. Montalban w trakcie ECTRIMS 2024)..... 18
Rycina 2. Definicje parametrów NEDA-3, NEDA-4 I NEDA-5..... 29
Rycina 3. Schemat procedury badania 35
Rycina 4. Podział grupy badanej ze względu na aktywność choroby po 12 mies..... 36
Rycina 5. Średnie wieku badanych w okresie rozpoczynania leczenia i w okresie ostatniej analizy w badaniu 39
Rycina 6. Aktywność rzutowa przed rozpoczęciem leczenia 40
Rycina 7. Liczba zmian w T2 w badaniu MR mózgowia przed rozpoczęciem leczenia .. 41
Rycina 8. Liczba zmian w Gd+ w badaniu MR mózgowia przed rozpoczęciem leczenia 42
Rycina 9. Liczba zmian T2 w MRI rdzenia kręgowego przed rozpoczęciem leczenia 43
Rycina 10. Liczba zmian Gd+ w MRI rdzenia kręgowego przed rozpoczęciem leczenia43
Rycina 11. Lek pierwszego wyboru w grupie badanej 44
Rycina 12. Rodzaj leku pierwszego wyboru w podgrupach IIa, IIb, IIc 48
Rycina 13. Aktywność rzutowa w podgrupach IIa, IIb, IIc po 12 mies. 50
Rycina 14. Wykres pudełkowy punktacji EDSS w podziale na grupy aktywności (średnie i mediany)..... 52
Rycina 15. Punktacja w skali EDSS w podziale na grupy aktywności (ujęcie jakościowe) 53
Rycina 16. Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupie badanej po 12 mies..... 54
Rycina 17. Zmiana w punktacji w skali EDSS w grupach I, II, III po 12 mies..... 55
Rycina 18. Aktywność rzutowa w grupach I, II, III po kolejnych 48 mies. obserwacji .. 58
Rycina 19. Odsetek rzutów lekkich w grupach I i II po kolejnych 48 mies..... 58
Rycina 20. Odsetek rzutów umiarkowanych w grupach I i II po kolejnych 48 mies. 59
Rycina 21. Odsetek rzutów ciężkich w grupach I i II po kolejnych 48 mies. 59
Rycina 22. Średnia nowych zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III 62
Rycina 23. Średnia zmian T2 i Gd+ w MRI mózgowia po kolejnych 48 mies. w podgrupach IIa, IIb, IIc..... 63

Rycina 24. Średnie wartości punktacji w skali EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III *64*
Rycina 25. Zmiana punktacji w skali EDSS w grupie badanej po kolejnych 48 mies. ... *66*
Rycina 26. Średnia zmiana procentowa punktacji EDSS po kolejnych 48 mies. w grupach I, II, III *67*
Rycina 27. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-m CDP po upływie kolejnych 48mies.w grupach I, II, III *69*
Rycina 28. Krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meiera pacjentów w grupach badanych (I, IIa, IIb, IIc) w okresie pięcioletniej obserwacji *72*
Rycina 29. Krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meiera pacjentów w grupach badanych (I, IIa, IIb T2, IIb Gd+, IIc) w okresie pięcioletniej obserwacji *74*
Rycina 30. Zmiana leczenia w grupach I, II, III w ciągu kolejnych 48 mies. *80*
Rycina 31. Szczegółowy opis aktywności choroby w zakresie 3 głównych komponent NEDA w grupie badanej po 5 latach obserwacji..... *81*

ZAŁĄCZNIK 1

Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*)

TAB. 1. UKŁADY FUNKCJONALNE (UF)

Funkcje układu piramidowego	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia bez niesprawności
2	Minimalna niesprawność
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza
4	Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia
5	Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza
6	Tetraplegia
V	*Brak danych*
Funkcje móżdżku	
0	Norma
1	Objawy uszkodzenia, bez niesprawności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Znaczna ataksja wszystkich kończyn
5	Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
V	*Brak danych*
X	*Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w UF układu piramidowego)*
Funkcje pnia mózgu	
0	Norma
1	Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności
2	Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność
3	Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
4	Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych
5	Niezdolność do połykania lub mówienia
V	*Brak danych*
Funkcje układu czucia	
0	Norma
1	Osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn
2	Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn
3	Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach
4	Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach
5	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy
V	*Brak danych*
Funkcje jelit i pęcherza moczowego	
0	Norma
1	Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu
2	Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu

3	Częste nietrzymanie moczu
4	Konieczność stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego
6	Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego
V	*Brak danych*
Funkcje wzrokowe (widzenie)	
0	Norma
1	Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67)
2	Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34)
3	Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21)
4	Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
5	W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
6	Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)
V	*Brak danych*
X	*Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–6), kiedy obecne jest odskroniowe zblednięcie tarczy n. II*
Funkcje umysłowe	
0	Norma
1	Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS)
2	Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
3	Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
4	Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)
5	Otępienie lub ciężka niesprawność umysłowa
V	*Brak danych*
Inne funkcje	
0	Brak innych deficytów
1	Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM (wpisać)
V	*Brak danych*

ROZSZERZONA SKALA STANU NIESPRAWNOŚCI (EDSS)

0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.

5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje niemożność wykonania wszystkich czynności codziennych. Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
6.0	Chory wymaga okresowej lub stałej jednostronnej asysty (pomoc ortopedyczna: jedna kula lub laska), aby przejść około 100 m bez odpoczynku lub z odpoczynkiem (przystawaniem). Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
6.5	Chory wymaga stałej obustronnej asysty (pomoc ortopedyczna: dwie kule lub laski), aby przejść około 20 m bez odpoczynku. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
7.0	Chory niezdolny do przejścia więcej niż około 5 m, nawet z pomocą; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego korzystania z wózka — samodzielnie napędza wózek i samodzielnie schodzi i wchodzi na wózek; pozostaje poza łóżkiem lub na wózku około 12 godzin na dobę. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF; bardzo rzadko tylko stopień 5 w UF układu piramidowego
7.5	Chory niezdolny do wykonania nawet kilku kroków; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; może wymagać pomocy przy przechodzeniu do i z wózka inwalidzkiego; napędza wózek samodzielnie, ale nie jest w stanie funkcjonować przez cały dzień, korzystając jedynie ze standardowego wózka inwalidzkiego, może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub bywa przewożony w wózku inwalidzkim; może pozostawać sam poza łóżkiem przez większą część dnia; zachowana zdolność wykonywania większości zadań samoobsługi; sprawnie posługuje się kończynami górnymi. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia; potrafi wykonywać pewne czynności kończyną górną/kończynami górnymi; zachowuje niektóre funkcje samoopieki. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
9.0	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; może się komunikować (mówić) i przyjmować pożywienie (jeść). Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, przeważnie stopień 4 plus
9.5	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; nie jest w stanie skutecznie komunikować się ani jeść/połykać. Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, prawie we wszystkich stopień 4 plus
10	Śmierć z powodu SM