

# MR účinnost subkutánního interferonu $\beta$ -1a v léčbě roztroušené sklerózy

**MUDr. Radek Ampapa**

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Magnetická rezonance je důležitou vyšetřovací metodou pro stanovení diagnózy roztroušené sklerózy i pro následné sledování úspěšnosti nastavené imunomodulační terapie u již diagnostikovaných pacientů. Klinickými příznaky se projeví jen část zánětlivého poškození mozku a míchy, klinicky němou fází onemocnění pak pomáhá kontrolovat právě magnetická rezonance. Časně zahájení léčby je důležité pro prognózu choroby, jelikož k nevratné neurodegeneraci dochází již od počátku onemocnění. Významnou účinnost v redukci MR aktivity prokázal subkutánní interferon  $\beta$ -1a i u pacientů s vyšší aktivitou onemocnění při zahájení léčby ve studii IMPROVE. Vyšší efektivitu pak potvrdil v redukci sledovaných MR parametrů při přímém srovnání s interferonem  $\beta$ -1a aplikovaným 1x týdně intramuskulárně v klinickém hodnocení EVIDENCE.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, interferon  $\beta$ -1a, magnetická rezonance, NEDA.

## MRI efficacy of subcutaneous interferon $\beta$ -1a in treating multiple sclerosis

Magnetic resonance imaging is an important tool in establishing the diagnosis of multiple sclerosis as well as in subsequently monitoring the success of immunomodulatory therapy in patients already diagnosed with the disease. Clinical signs are present only in a proportion of inflammatory lesions of the brain and spinal cord, and it is magnetic resonance imaging that helps to monitor the clinically silent phase of the disease. Early treatment initiation is important for prognosis of the disease since irreversible neurodegeneration occurs already at the onset of the disease. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a was shown to have significant efficacy in reducing MRI activity also in patients with a higher disease activity at treatment initiation in the IMPROVE trial. Moreover, in the EVIDENCE trial, it was confirmed to have a higher efficacy in reducing the observed MRI parameters when directly compared with interferon  $\beta$ -1a administered intramuscularly once a week.

**Key words:** multiple sclerosis, interferon  $\beta$ -1a, magnetic resonance imaging, NEDA.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění, u kterého dochází k poškození myelinu i axonů s následnou neurodegenerací. Magnetická rezonance (MR) je klíčovou metodou pro diagnostiku i sledování úspěšnosti nastavené terapie RS. V klinických studiích je užívána pro hodnocení účinnosti zkoumaných léků. Klinické příznaky RS reprezentují pouze malou část zánětlivé aktivity RS v centrálním nervovém systému (CNS) (Vollmer, 2007). MR aktivita je u RS typicky častější než klinické relapsy, což

vede k tomu, že klinické sledování pacienta nemůže postihnout veškerou aktivitu choroby (Bjartmar et al., 2002). MR může být markerem klinicky němých fází onemocnění, dále může doplnit, podpořit nebo přímo nahradit některá klinická kritéria při stanovení definitivní diagnózy RS (Polman et al., 2011). Přímo součástí diagnostických kritérií RS je definice pro diseminaci v čase a v prostoru pomocí MR. Při vyšetření pacientů s RS jsou běžně užívány konvenční MR metody, mezi které patří T1 a T2 sekvence, postkontrastní vyšetření a sekvence FLAIR (Bakshi et al.,

2005). Uvedené sekvence jsou součástí standardizovaných protokolů určených ke sledování RS (Traboulsee et al., 2015).

MR je také součástí moderního konceptu NEDA (No Evidence Of Disease Activity). Součástí původního konceptu bylo sledování klinických relapsů, progresu neurologického deficitu, dále pak přítomnost aktivních lézí sytících se kontrastní látkou a nových nebo zvětšujících se T2 lézí (Havrdova et al., 2009). V současnosti je za optimální terapeutický cíl přijímán koncept NEDA-4, který navíc zohledňuje sledování mozkové atrofie pomocí MR.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com

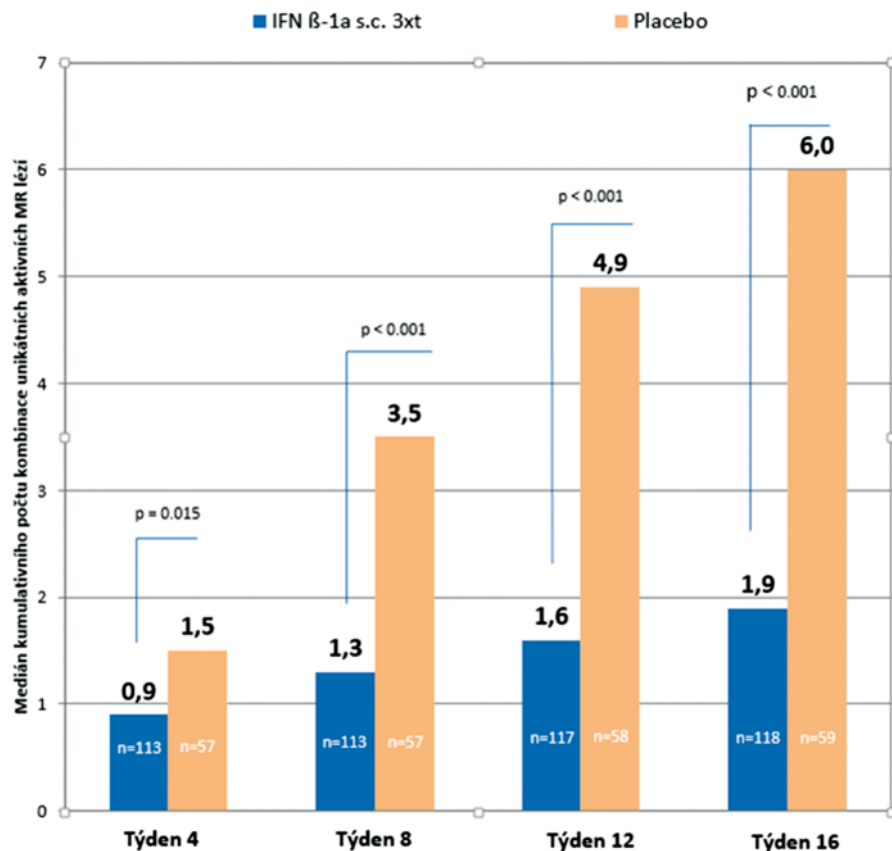
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr.: Neurol. praxi 2017; 18(6): suppl F

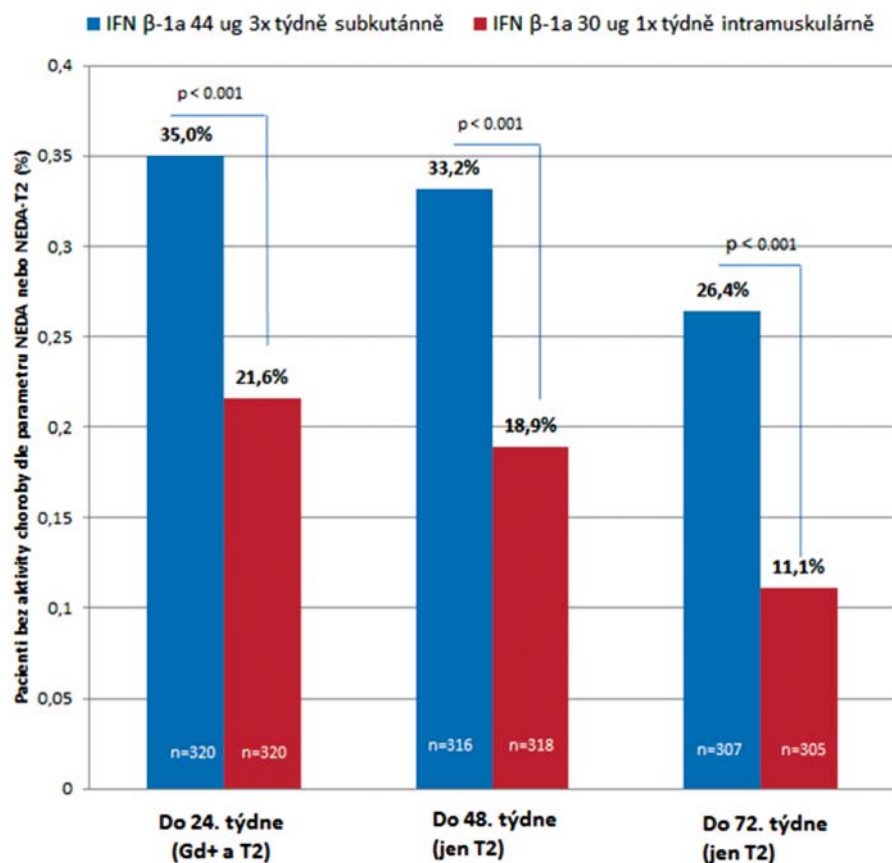
Článek přijat redakcí: 3. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2017

**Graf 1.** Studie IMPROVE – již od 4. týdne je patrný rozdíl v počtu CUA lézí mezi placebem a IFN  $\beta$ -1a (De Stefano et al., 2012)



**Graf 2.** Proporce pacientů (%), kteří docílili status NEDA v období od počátku studie do týdnů 24, 48 a 72; v hodnocení týdnů 48 a 72 nebylo provedeno kontrastní MR vyšetření (Coyle et al., 2017)



Rozsah MR postižení při zahájení léčby může predikovat klinický vývoj choroby v dalších letech. Vyšší počet aktivních nebo T2 lézí při zahájení léčby je asociován s výraznějším rozvojem mozkové atrofie v budoucnosti (Varosanec et al., 2015).

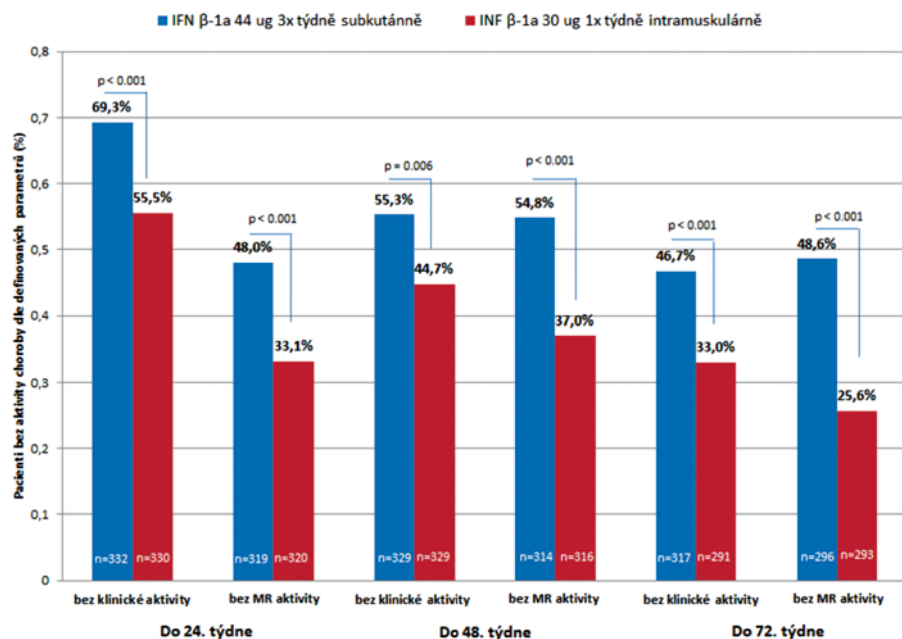
Interferon beta-1a (IFN  $\beta$ -1a) aplikovaný subkutánně (s.c.) třikrát týdně (3xt) patří do skupiny léků první linie, kterými je ve většině případů pacientů s relaps-remitentní formou RS (RRRS) léčba zahájována. IFN  $\beta$ -1a prokázal účinnost v redukci jak klinické, tak MR aktivity u pacientů s RRRS. Například v klinickém hodnocení REFLEX prokázal IFN  $\beta$ -1a vůči placebu o 81 % vyšší redukci hodnocených CUA (combined unique active) lézí, mezi které byly zahrnuty aktivní gadolinem sytící se (Gd+) léze a nové nebo zvětšující se T2 léze (De Stefano et al., 2014). Léčbu je možné zahájit již ve fázi klinicky izolovaného syndromu (CIS), tedy po prvním klinickém příznaku RS. Časné zahájení léčby je důležité, protože u pacientů s RS dochází již před manifestací prvních klinických příznaků často k významnému tkáňovému postižení. V klinickém hodnocení PRISMS byl porovnáván IFN  $\beta$ -1a v dávkách 44  $\mu$ g a 22  $\mu$ g s placebem. Po dvouletém období byli pacienti ze skupiny léčené placebem převedeni také na léčbu IFN  $\beta$ -1a. Následovalo dlouhodobé sledování pacientů. I osm let od vstupní návštěvy přetrvával pozitivní efekt časné zahájené léčby v porovnání s pacienty, kteří měli dvouleté zpoždění v zahájení terapie IFN  $\beta$ -1a (5,0% u časné léčby vs. 24,5% u pozdní léčby – hodnoceno dle změn objemu T2 lézí, Kappos et al., 2006).

### Studie IMPROVE (Stefano et al., 2012)

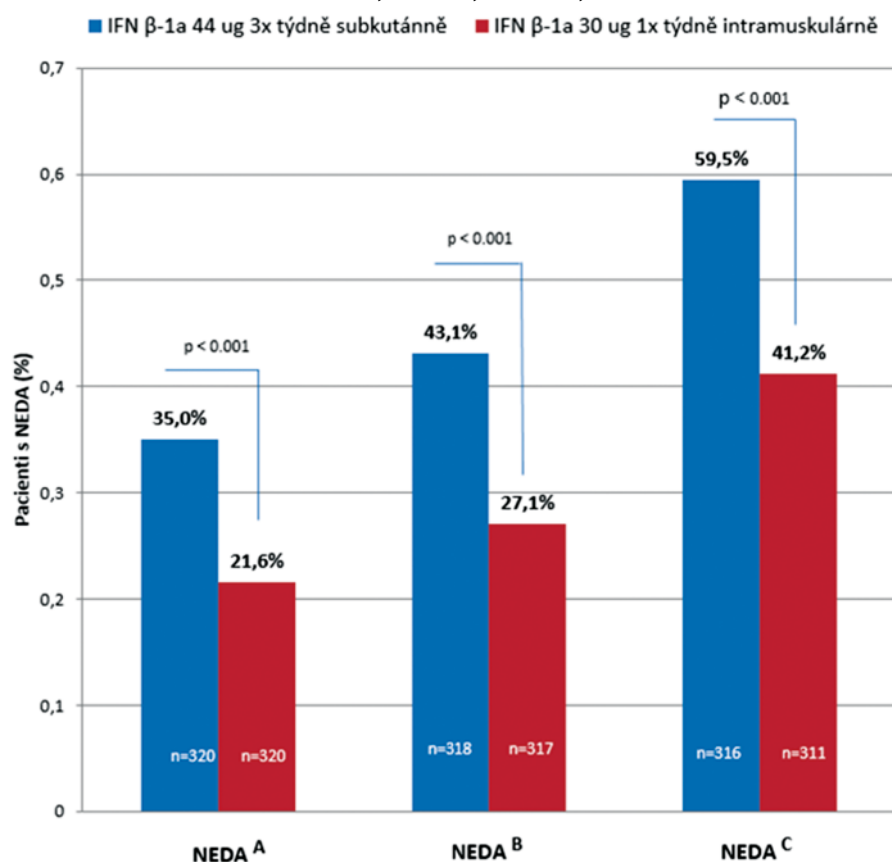
Do studie byly zařazeni pacienti s aktivní formou RRRS (byla definována přítomností alespoň jednoho relapsu a zároveň Gd+ léze na MR během šesti měsíců před randomizací). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 44  $\mu$ g 3xt (120 pacientů) a placebem (60 pacientů). Následovala dvojité zaslepená fáze v trvání 16 týdnů, po které byli všichni pacienti léčení placebem převedeni na léčbu IFN  $\beta$ -1a (v trvání 24 týdnů). MR mozku byla prováděna každé čtyři týdny. Jako prevence odslepení z důvodů manifestace „pseudochřipkových“ příznaků užívali všichni pacienti před aplikací injekce profylakticky ibuprofen nebo acetaminofen.

Primární cíl studie byl sledování počtu CUA lézí. Mezi sekundární cílové paramet-

**Graf 3.** Podíl pacientů (%) bez klinické a MRI aktivity onemocnění během 24., 48. a 72. týdne studie (Coyle et al., 2017)



**Graf 4.** Podíl pacientů, kteří dosáhli NEDA ve studii EVIDENCE (porovnání IFN β-1a aplikovaného s.c. 3xt a IFN β-1a aplikovaného i.m. 1xt), A – podíl (%) pacientů bez nálezu aktivní Gd+ léze a aktivních T2 lézí na všech 6 měsíčních MR vyšetřeních, B – podíl (%) pacientů bez nálezu aktivní Gd+ léze při MR vyšetření v týdnu 24 a aktivních T2 lézí na všech 6 měsíčních MR vyšetřeních, C – podíl (%) pacientů bez nálezu aktivní Gd+ léze a aktivních T2 lézí na MR vyšetření v týdnu 24 (Coyle et al., 2017)



ry studie byl zařazen počet nových Gd+, T1 a T2 lézí, dále objem T1 a T2 lézí a sledování mozkové atrofie.

IFN β-1a prokázal po dobu měsíčních MR vyšetření (týden 4, 8, 12 a 16) v porovnání s pla-

cebem významnou redukci počtu aktivních a nových nebo zvětšujících se lézí (graf 1).

Během prvních 16 týdnů 60,8 % pacientů léčených IFN β-1a nemělo novou Gd+ lézi v porovnání s 20,0 % pacientů léčených placebem.

V průběhu 40 týdnů trvání studie nemělo novou Gd+ lézi 52,5 % pacientů léčených od počátku IFN β-1a v porovnání s 16,7 % pacientů, kteří vstupně obdrželi placebo.

Obdobné výsledky byly zjištěny i u T2 lézí. Během prvních 16 týdnů 77,5 % pacientů léčených IFN β-1a nemělo novou T2 lézi ve srovnání s 50,0 % pacientů léčených placebem. Pozitivní trend u pacientů léčených IFN β-1a byl patrný i při hodnocení nových T1 lézí a objemu T2 i T1 lézí. Při hodnocení mozkové atrofie nebyly v týdnu 16 i 40 shledány statisticky významné rozdíly mezi oběma léčebnými skupinami.

### Studie EVIDENCE (Coyle et al., 2017)

Do studie EVIDENCE bylo zařazeno 677 pacientů s RRRS. Jednalo se o pacienty, kteří v minulosti neužívali interferony a měli EDSS (Expanded disability status scale) skóre mezi 0,0–5,5. Podmínkou zařazení do studie byly alespoň dva relapsy během posledních dvou let před randomizací. Dokud poslední pacient nedokončil 48. týden studie, byli pacienti rozděleni do dvou skupin léčených IFN β-1a aplikovaným s.c. v dávce 44 μg 3xt nebo IFN β-1a aplikovaným intramuskulárně (i.m.) jedenkrát týdně (1xt). Poté následovalo přechodové období studie o délce až 45 týdnů, kdy všichni pacienti přešli na léčbu IFN β-1a aplikovaným s.c. 3xt. Součástí studie byly pravidelné kontroly klinického neurologického nálezu včetně EDSS skóre a sledování relapsů. Primárním cílem studie byl počet pacientů bez relapsů v období 24 týdnů.

První MR mozku byla ve studii provedena při randomizaci, následovaly pravidelné kontroly každé čtyři týdny až do týdne 24 (v této fázi studie bylo součástí protokolu i kontrastní vyšetření), dále byly doplněny ještě dvě MR vyšetření v týdnu 48 a 72 (již bez aplikace kontrastní látky). V následné analýze byl hodnocen efekt IFN β-1a aplikovaného s.c. 3xt a IFN β-1a aplikovaného i.m. 1xt na změny počtu aktivních T2 a Gd+ lézí u jednotlivých MR vyšetření. Dále byla hodnocena klinická aktivita choroby pomocí podílu pacientů, kteří docílili stavu bez klinické aktivity, který zahrnoval absenci relapsů a zhoršení disability (vzestup o jeden bod a více na škále EDSS od vstupní návštěvy potvrzený za 12 týdnů). MR podmínky pro dosažení stavu bez aktivity choroby zahrnovaly absenci nových nebo zvětšujících se T2 a Gd+ lézí na šesti provedených MR vyšetření v prvních 24 týdnech studie. V období

mezi 24. a 72. týdnem pak z důvodů absence kontrastního vyšetření byla do definice zahrnuta pouze absence nových nebo zvětšujících se T2 lézí. Kombinace absence klinické i MR aktivity pak byla ve studii hodnocena jako parametr NEDA, v období od 24. týdne pak NEDA – T2 (kontrastní vyšetření již nebylo prováděno).

Po zhodnocení výsledků byl zjištěn pokles Gd+ i aktivních T2 lézí u obou skupin pacientů. Počet Gd+ lézí byl signifikantně nižší u pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 3xt než u IFN  $\beta$ -1a aplikovaného i.m. 1xt od 8. týdne (0,79 vs. 1,34;  $p=0,002$ ) až po poslední MR provedené včetně kontrastní látky v 24. týdnu. Také počet aktivních T2 lézí byl signifikantně nižší u pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 3xt než u IFN  $\beta$ -1a aplikovaného i.m. 1xt (0,42 vs. 0,55;

$p=0,008$ ). V týdnech 24, 48 a 72 byla větší část pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 3xt bez projevů klinické i MR aktivity než u pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným i.m. 1xt (graf 2).

Bez ohledu na to, které snímky byly do hodnocení zařazeny, byl parametr NEDA docílen u většího počtu pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 3xt ve srovnání s pacienty léčenými IFN  $\beta$ -1a aplikovaným i.m. 1xt (graf 3). Při započtení všech měsíčních MR vyšetření (týden 4, 8, 12, 16, 20 a 24) byl status NEDA docílen u 35,0 % pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 3xt a 21,6 % pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným i.m. 1xt, dále pak 43,1 % versus 27,1 % při započtení všech T2 skenů a pouze kontrastního skenu z týdne 24 a 59,5 % vs. 41,2 % při hodnocení MR aktivity pouze z vyšetření

v týdnu 24 (graf 4). Obdobně byla kritéria NEDA – T2 docílena u vyššího počtu pacientů léčených IFN  $\beta$ -1a aplikovaným s.c. 3xt v týdnu 48 a 72.

## Závěr

MR nám poskytuje alespoň částečnou možnost kontroly klinicky němých období, kdy předpokládáme remisi choroby. V klinické praxi často sledované výrazné MR postižení již ve fázi CIS je logickým obrazem již déle trvajícího zánětlivého procesu CNS a klade důraz na časné zahájení léčby. IFN  $\beta$ -1a aplikovaný s.c. 3xt potvrdil významnou účinnost v léčbě RRMS i při podrobném zohlednění MR parametrů u aktivních pacientů ve studii IMPROVE. Ve studii EVIDENCE pak prokázal vyšší efektivitu v redukcii MR aktivity v porovnání s IFN  $\beta$ -1a aplikovaným i.m. 1xt.

## LITERATURA

1. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2005; 2: 277–303.
2. Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. *Drugs Today* 2002; 38(1): 17.
3. Coyle PK, Reder AT, Freedman MS, Fang J, Dangond F. Early MRI results and odds of attaining 'no evidence of disease activity' status in MS patients treated with interferon  $\beta$ -1a in the EVIDENCE study. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 379: 151–156.
4. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 312: 97–101.
5. De Stefano N, Comi G, Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Uitdehaag BM, Hennessy B, Casset-Semanaz F, Lehr L, Stubinski B, Jack DL, Barkhof F. Efficacy of subcutaneous in-

- terferon  $\beta$ -1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 647–653.
6. 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; 8: 254–260.
7. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erälinna JP, Forrester F, Jongen P, Pollard J, Sandberg-Wollheim M, Sindic C, Stubinski B, Uitdehaag B, Li D. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006; 67(6): 944–953.
8. 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. Dia-

- gnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
9. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, Newsome SD, Oh J, Reich DS, Richert N, Rammohan K, Khan O, Radue EW, Ford C, Halper J, Li D. Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(3): 394–401. doi: 10.3174/ajnr.A4539. Epub 2015 Nov 12.
10. Varosanec M, Uher T, Horakova D, Hagemeyer J, Bergsland XN, Tyblova M, Seidl Z, Vaneckova M, Krasensky J, Dwyer MG, Havrdova E, Zivadinov R. Longitudinal mixed-effect model analysis of the association between global and tissue-specific brain atrophy and lesion accumulation in patients with clinically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1457–1464.
11. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007; 256(Suppl. 1): S5–13. Epub 2007 Mar 7.