

# Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego: czy obecnie dostępne metody leczenia wpływają na odległe rokowanie?

Maria Trojano, MD, Damiano Paolicelli, MD, Carla Tortorella, MD, Piero Iaffaldano, MD, Guglielmo Lucchese, MD, Vita Di Renzo, MD, Mariangela D'Onghia, MD

Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Bari, Policlinico di Bari, Włochy

Adres do korespondencji: Maria Trojano, MD, Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Bari, Policlinico di Bari, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italy

e-mail: mtrojano@neurologia.uniba.it

Neurol Clin 29 (2011) 309-321

Neurologia po Dyplomie 2012; 7 (4): 25-33

**SŁOWA KLUCZOWE:** stwardnienie rozsiane, rokowanie odległe, leki modyfikujące przebieg choroby, randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne, ocena rokowania

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, postępującą i prowadzącą do niesprawności chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która dotyka przede wszystkim młodych dorosłych. Schorzenie rozwija się w ciągu 30 i więcej lat, a rokowanie jest niezwykle zróżnicowane. U zdecydowanej większości pacjentów w początkowej fazie trwania choroby przebiega ona z okresami rzutów i remisji (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS). W miarę postępu choroby obserwuje się niecałkowite wycofywanie się objawów, niesprawność narasta powoli, nawet gdy nie pojawiają się rzuty, a średnio po 20 latach dochodzi do przejścia w fazę wtórnie postępującą (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS). Badania naturalnego przebiegu SM,<sup>1,2</sup> obejmujące zazwyczaj grupy chorych, którzy nie otrzymywali żadnego z leków modyfikujących przebieg choroby (disease-modifying drug, DMD), wykazały, że mediana czasu do osiągnięcia nieodwracalnego ograniczenia w poruszaniu się (4 punkty w skali niesprawności [disability status scale, DSS]), konieczności korzystania z urządzeń pomocniczych przy chodzeniu (6 punktów DSS) oraz konieczności używania wózka inwalidzkiego (7 punktów DSS) wynosi odpowiednio 8, 20 i 30 lat. Progresa niesprawności na przestrzeni lat stanowi kluczowe zagadnienie w stwardnieniu rozsianym, dlatego podstawowym i najważniejszym celem leczenia zapobiegawczego jest zahamowanie jej narastania. Do początku lat 90. XX wieku postępowanie w SM było ograniczone do leczenia rzutów oraz leczenia objawowego, co nie wpływało na przebieg choroby. Od połowy lat 90. XX wieku do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zostały wprowadzone takie leki, jak interferony  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) oraz octan glatirameru (GA). Wykazano, że te metody terapii przynoszą w krótkim okresie (2-5 lat) korzyści pod postacią zmniejszenia liczby rzutów, zmniejszenia progresji niepełnosprawności oraz zahamowania pojawiania się nowych zmian zapalnych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MR).<sup>3-13</sup> Ze względu na krótki czas trwania kluczowych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego niewiele jest jednak danych na temat korzyści takiego leczenia w dłuższym okresie (powyżej 5 lat). To, czy leki modyfikujące przebieg choroby mogą znacząco wpływać na rozwój niesprawności w odległej perspektywie, pozostaje zagadnieniem nierozstrzygniętym, co sprawia, że problem ich stosowania przez długi czas i ewentualnych korzyści z tego wynikających może stanowić istotne wyzwanie.

Jedynie randomizowane badania o długim czasie trwania, z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną nieotrzymującą leczenia mogłyby ostatecznie rozstrzygnąć te wątpliwości. Długoterminowe badania z zastosowaniem placebo są jednak nierealne, kosztowne i nieetyczne.

Wyniki prowadzonych w ostatnich latach otwartych badań, będących rozszerzeniem randomizowanych prób klinicznych o krótkim czasie obserwacji<sup>14-22</sup> oraz badań porejestacyjnych<sup>23-29</sup> jednoznacznie sugerują, że leki modyfikujące przebieg choroby mogą korzystnie wpływać na niesprawność w odległej perspektywie i rokowanie w stwardnieniu rozsianym. W niniejszym omówieniu autorzy dokonują przeglądu wyników wspomnianych powyżej badań, szczególną uwagę poświęcając projektom badawczym i (lub) analizom statystycznym, mogącym dostarczyć dowodów na skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby u chorych z SM w długoterminowej obserwacji.

## Wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na krótko- i średnioterminową niesprawność

W kilku randomizowanych badaniach wykazano, że leki modyfikujące przebieg choroby mogą korzystnie wpływać na krótko- i średnioterminowy przebieg rzutowo-remisyjnej postaci SM<sup>3-8</sup> oraz izolowany zespół objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS).<sup>9-13</sup> Mimo że w randomizowanych badaniach klinicznych ocenia się zazwyczaj wskaźnik rzutów i aktywność choroby w obrazowaniu rezonansu magnetycznego, a nie stopień niesprawności, w większości z tych prób odnotowano tendencję do poprawy lub znaczne zahamowanie narastania nieprawności w krótkim okresie (tabela). Kluczowe badanie kliniczne oceniające skuteczność interferonu  $\beta$ -1b w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego<sup>3</sup> wykazało tendencję do zmniejszenia o około 29% ryzyka progresji o 1 punkt w skali EDSS po trzech latach leczenia, z przewagą w grupie chorych otrzymujących wyższą dawkę leku (8 mln j.m.). Po dłuższym okresie obserwacji (średnio 46 miesięcy)<sup>4</sup> tendencja ta została potwierdzona: progresję choroby zaobserwowano u 56 spośród 122 pacjentów (46%) z grupy otrzymującej placebo w porównaniu z 43 ze 122 chorych (35%) leczonych dawką 8 mln j.m.

W głównym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, oceniającym skuteczność podawanego domięśniowo interferonu  $\beta$ -1a,<sup>5</sup> po raz pierwszy oceniano jako pierwszorzędkowy punkt końcowy opóźnienie narastania niesprawności, mierzone jako czas do progresji o 1 punkt w skali EDSS, utrzymujące się przez 6 miesięcy. Jedynie 57% chorych ukończyło dwuletni okres obserwacji ( $n=151/301$ ), przy czym w grupie leczonej IFN $\beta$ -1a odnotowano zmniejszenie narastania niesprawności o 37% ( $p=0,02$ ) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

W badaniu PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously [s.c.] in MS) z podwójnie ślepą próbą i zastosowaniem placebo<sup>6</sup> wykazano, że podawanie zarówno małej (22  $\mu$ g podskórnie 3 razy w tygodniu), jak i dużej (44  $\mu$ g podskórnie 3 razy w tygodniu)

dawki powoduje w porównaniu z placebo 30% zmniejszenie ( $p=0,01$ ) narastania niesprawności o 1 punkt EDSS, potwierdzone po 3 miesiącach. Badanie to kontynuowano po wydłużeniu okresu obserwacji do 4 lat (PRISMS-4), a pacjenci uprzednio otrzymujący placebo byli ponownie randomizowani do grup leczonych mniejszą lub większą dawką interferonu  $\beta$ -1a.<sup>7</sup> Pod koniec czteroletniego okresu obserwacji potwierdzona progresja niesprawności była najmniejsza w grupie leczonej większą dawką przez 4 lata, a największa w grupie otrzymującej przez 2 lata placebo, a przez kolejne 2 lata mniejszą dawkę leku.

W trwającym 2 lata randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność octanu glatirameru w dawce 20 mg dziennie podskórnie wykazano istotną statystycznie redukcję o 12 % progresji niesprawności o 1 punkt EDSS i istotną statystycznie redukcję narastania niesprawności u 28% u pacjentów leczonych GA w porównaniu z placebo.<sup>8</sup>

Badanie BENEFIT<sup>11</sup> prowadzone u chorych z CIS było pierwszą próbą oceniającą wpływ wczesnie rozpoczętego leczenia interferonem  $\beta$ -1b na niesprawność w późniejszym okresie choroby. U pacjentów z CIS otrzymujących przez 3 lata<sup>12</sup> stałą dawkę 250  $\mu$ g IFN  $\beta$ -1b co drugi dzień podskórnie, stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji o 1 punkt EDSS (-40%,  $p=0,022$ ), potwierdzone po 6 miesiącach, w porównaniu z pacjentami, u których przez pierwszy rok lub 2 lata stosowano placebo. Ostatnio opublikowane wyniki 5-letniej<sup>13</sup> obserwacji w badaniu BENEFIT wykazały korzyści wynikające z wczesnego rozpoczęcia leczenia w porównaniu z odroczeniem terapii. Gdy jednak porównywano grupy wczesnie (25%) i z opóźnieniem (29%) rozpoczynające leczenie, różnica między odsetkiem pacjentów, u których zaobserwowano progresję potwierdzoną w skali EDSS, nie była istotna statystycznie.

## Wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na niesprawność długoterminową

Skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby w opóźnieniu trwałej niesprawności oceniano w kilku otwartych próbach będących kontynuacjami randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie obserwacji porejestacyjnych.

### ROZSZERZENIE KRÓTKOTERMINOWYCH RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH OCENIAJĄCYCH LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY

W otwartych badaniach będących rozszerzeniem randomizowanych prób klinicznych oceniających leki modyfikujące przebieg choroby porównywano wyniki pacjentów leczonych od początku z tymi, u których terapię rozpoczęto 2-3 lata później (czyli zrandomizowanych początkowo do grup otrzymujących placebo).

TABELA. RANDOMIZOWANE PRÓBY KLINICZNE I BADANIA OTWARTE BĘDĄCE ICH PRZEDŁUŻENIEM OCENIAJĄCE LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY W RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI SM

Leczenie	Randomizowane badanie kliniczne			Faza otwarta badania		
	Liczba chorych	Czas trwania <sup>Pism</sup>	Redukcja ryzyka progresji o 1 punkt w EDSS	Liczba pacjentów (% retencji)	Czas obserwacji <sup>Pism</sup>	Progresja niesprawności
IFNβ-1a, domięśniowo, raz w tygodniu	301	2 lata <sup>5</sup>	37% (p=0,02)	168 (56) 122 (40)	8 lat <sup>14</sup> 15 lat <sup>15</sup>	Redukcja ryzyka progresji do 6 punktów w EDSS 30% 48% (30 μg vs placebo/30 μg)
IFNβ-1a, podskórnice, 3 razy w tygodniu	560	2-4 lata <sup>6,7</sup>	30% (p=0,01)	382 (68)	8 lat <sup>16</sup>	Czas do osiągnięcia 6 punktów w EDSS 3,5 roku (44 μg) 2 lata (22 μg) 1,7 roku (placebo/44-22 μg)
IFNβ-1b, podskórnice, co 2 dzień	372	2-5 lat <sup>3,4</sup>	29% (p=NS)	328 (88)	16 lat <sup>17,18</sup>	Redukcja ryzyka progresji do 6 punktów w EDSS bez różnicy (dłuższy vs krótszy okres leczenia)
Octan glatirameru, podskórnice, codziennie	251	2 lata <sup>8</sup>	12% (p=NS)	150 (60)	15 lat <sup>19</sup>	Redukcja ryzyka progresji do 6 punktów w EDSS 33% (grupa leczona przez cały czas vs grupa, która zaprzestała leczenia)

NS – nieistotne statystycznie.

W jednym z otwartych badań 8-letni okres obserwacji<sup>14</sup> ukończyło około 56% pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy oceniającym skuteczność podawanego domięśniowo interferonu β-1a.<sup>19</sup> W ośmioletnim okresie obserwacji 42,0% pacjentów przyjmujących początkowo placebo i 29,1% leczonych od początku IFN β-1a osiągnęło 6 punktów w skali EDSS. Obserwowana skuteczność leczenia wynosiła około 30%, co nie jest istotne statystycznie (p=0,09). U około 40% chorych włączonych do III fazy badania udało się ustalić stopień niesprawności po 15 latach.<sup>15</sup> U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie IFN β-1a podawanym domięśniowo (n=56), w porównaniu z grupą, która zaprzestała leczenia (n=66), zaobserwowano niższy wynik w skali EDSS (4,4 vs 5,7, p=0,011), mniejszy wzrost średniej wyjściowej punktacji w skali EDSS (2,3 vs 3,3, p=0,011), rzadszą progresję do 6 (32 vs 62%, p=0,007) i 7 punktów (9 vs 33%, p=0,008) w skali EDSS.

Do udziału w otwartej retrospektywnej ocenie po 7 lub 8 latach zaproszono wszystkich pacjentów włączonych do PRISMS,<sup>16</sup> niezależnie od tego, czy ukończyli oni badanie PRISMS-2<sup>6</sup> czy PRISMS-4.<sup>7</sup> Na wizytę kontrolną siedem lub osiem lat od włączenia do próby zgłosiło się 68% chorych (382/560). W tym okresie u około 20% pacjentów doszło

do progresji do wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego. Choć wszelkie porównania należy interpretować z ostrożnością, ten odsetek konwersji jest znacznie niższy niż w badaniach naturalnego przebiegu choroby przed erą leków modyfikujących przebieg choroby.<sup>1</sup> Według tych danych u około 40% pacjentów biorących udział w badaniu PRISMS mogłoby dojść do przejścia w postać wtórnie postępującą w ciągu 6 do 10 lat od zachorowania. U chorych otrzymujących większą dawkę leku obserwowano tendencję do większego wpływu na opóźnienie progresji niesprawności. Zwiększenie stopnia niesprawności o 2 punkty w skali EDSS stwierdzono po 2,3 roku u 10% chorych z grupy leczonej domięśniowo IFN β-1a w dawce 44 μg, natomiast w grupie leczonej późno okres ten wynosił około roku. Progresja do 4 punktów w skali EDSS wystąpiła u mniejszego odsetka pacjentów leczonych dawką 44 μg w porównaniu z otrzymującymi 22 μg oraz tych, u których leczenie rozpoczęto z opóźnieniem (odpowiednio 24, 29 i 28%). Progresja do 6 punktów w skali EDSS była wolniejsza w grupie leczonej dawką 44 μg (3,5 roku) niż w grupie o późniejszym początku leczenia (1,7 roku).

Po 16 latach<sup>17</sup> dokonano oceny leczenia IFN β-1b w wieloośrodkowym obserwacyjnym badaniu, którego celem było określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności

podawania tego leku u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wykorzystano przekrojowe dane zebrane od pacjentów biorących udział w oryginalnym badaniu IFN  $\beta$ -1b. Wyniki analizowano z zastosowaniem stratyfikacji zgodnie z pierwotnymi założeniami badania (placebo, IFN  $\beta$ -1b 50  $\mu$ g i 250  $\mu$ g) oraz w zależności od czasu trwania leczenia w ciągu 16 lat (<20%, 20-80%, >80% czasu obserwacji). Około 88% chorych (328/372) biorących udział w pierwotnym podwójnie zaślepionym badaniu z zastosowaniem placebo włączono 16 lat później do obserwacji. Od 69,6% z nich (260/372) uzyskano kompletne dane. U pacjentów leczonych przez dłuższy okres obserwowano wolniejszą, lecz pozbawioną istotności statystycznej progresję do 6 punktów w skali EDSS w porównaniu z chorymi otrzymującymi leczenie przez krótszy czas. Wśród chorych leczonych IFN  $\beta$ -1b przez ponad 80% czasu w ciągu 16 lat około 44% osiągnęło 6 punktów w skali EDSS, a 29% - 8 punktów. Mediana czasu do osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS u tych chorych wynosiła około 13 lat. W grupie pacjentów otrzymujących IFN  $\beta$ -1b przez 10 do 80% czasu w trakcie 16 lat 46,9% osiągnęło 6 punktów, a 31% - 8 punktów w skali EDSS. Co szczególnie istotne śmiertelność wśród chorych leczonych pierwotnie IFN  $\beta$ -1b była mniejsza niż w grupie otrzymującej początkowo placebo (18,3% w grupie placebo *vs* 8,3% w grupie leczonej IFN  $\beta$ -1b w dawce 50  $\mu$ g i 5,4% w grupie leczonej IFN  $\beta$ -1b w dawce 250  $\mu$ g).<sup>18</sup>

Prospektywne otwarte badanie przedłużonej fazy przeprowadzono w celu oceny stanu neurologicznego oraz wyników EDSS u chorych biorących udział w pierwotnym badaniu z octanem glatirameru,<sup>8</sup> którzy stosowali ten lek jako jedyną formę terapii przez nawet 15 lat. Skuteczność kliniczną oceniano po 6,<sup>19</sup> 8,<sup>20</sup> 10,<sup>21</sup> i 15 latach<sup>22</sup> od randomizacji i włączenia leczenia. W chwili ostatniej obserwacji 232 chorych otrzymało co najmniej jedną dawkę octanu glatirameru (kohorta zmodyfikowana zgodnie z intencją leczenia [ITT], średni czas trwania choroby 17 lat, średnio 8,6 roku leczenia GA od rozpoczęcia badania). W lutym 2008 roku 100 chorych kontynuowało leczenie (kohorta w toku leczenia, średni czas trwania choroby 20 lat, średnio 13,6 roku leczenia GA). Badanie przerwało 132 pacjentów, uzyskano dane dotyczące 50 z nich (kohorta wycofana, średni czas trwania choroby 13 lat, średnio 4,8 roku leczenia octanem glatirameru). Odsetek chorych, którzy w skali EDSS uzyskali 4, 6 i 8 punktów wynosił dla grupy aktualnie leczonej 38, 18 i 3%, natomiast dla grupy, która zrezygnowała z leczenia, odpowiednio 40, 27 i 6%. Wyniki oceny po długim okresie obserwacji u chorych, którzy wycofali się z udziału w badaniu, wykazują tendencję do większego nasilenia niesprawności w porównaniu z wynikami pacjentów, którzy kontynuowali leczenie octanem glatirameru.

Wszystkie wyniki uzyskane z odległej obserwacji pacjentów biorących udział w krótkoterminowych randomizowanych próbach klinicznych ogólnie sugerują, że wczesne wdrożenie leczenia może opóźnić narastanie niesprawności.

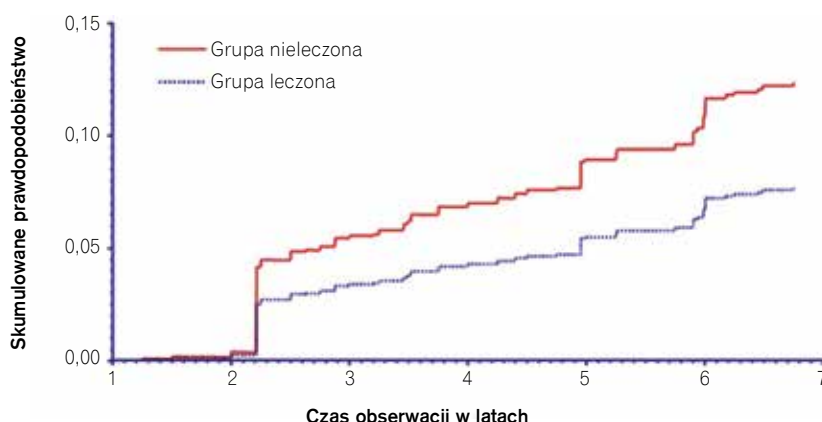
Stanowią także potwierdzenie koncepcji mówiącej, że opóźnienie wczesnej niesprawności może również wpływać na odległy przebieg choroby. Istnieją jednak pewne ograniczenia odległej obserwacji, o których warto wspomnieć. Mimo wysiłków czynionych, aby jak najwięcej chorych ukończyło badanie kliniczne, uzyskane dane nie są zazwyczaj kompletne. We wspomnianych badaniach odsetek pacjentów, którzy je ukończyli, wahał się od 40 do 88% (tabela). Po zakończeniu udziału w randomizowanym badaniu klinicznym pacjenci pozostają pod opieką swoich lekarzy i są nierzadko prowadzeni w sposób odmienny od przedstawionego w protokole badania. W przypadku większości pacjentów dane były zbierane retrospektywnie, po długim czasie, w którym chorzy nie byli monitorowani i podczas którego mogli przerywać na długo leczenie, zmieniać je lub przyjmować inne leki modyfikujące przebieg choroby niż lek immunomodulacyjny oceniany w próbie klinicznej. Wszystkie te zastrzeżenia metodologiczne ograniczają interpretację wyników uzyskanych w omawianych badaniach.<sup>30</sup>

#### BADANIA POREJESTRACYJNE LEKÓW MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY

Badania obserwacyjne przynoszą wiele korzyści ze względu na łatwość długoterminowego monitorowania i mogą dostarczyć wielu danych na temat dużych grup pacjentów obserwowanych w długim okresie. Mogą one służyć wielu celom, takim jak monitorowanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa, w tym identyfikowanie rzadkich działań niepożądanych oraz interakcji między lekami, a także dostarczają wielu cennych danych na temat przewidywanej odpowiedzi na leczenie.<sup>31-34</sup> Podstawowym problemem jest jednak to, że badania obserwacyjne są obciążone większym ryzykiem stronniczości niż randomizowane badania kliniczne.<sup>35-38</sup> Ryzyko stronniczości można zminimalizować dzięki zastosowaniu szczegółowych protokołów badania i odpowiednich metod analizy statystycznej. W ostatnim okresie zaproponowano kilka rozwiązań metodycznych, które pozwalają zwiększyć wartość badań bez randomizacji. Należą do nich przyporządkowanie, stratyfikacja, rozdzielanie, dostosowanie, ograniczenie i analiza z uwzględnieniem wskaźnika skłonności.<sup>39-41</sup>

Ostatnio przeprowadzono kilka badań porejestracyjnych, mających na celu ocenę długoterminowej skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby u chorych z SM.

W dużej kohorcie 2090 chorych ze stwardnieniem rozsianym, których dane zbierano prospektywnie i włączano do włoskiej bazy danych gromadzącej informacje o pacjentach z tym schorzeniem (Italian MS Database Network), oceniano ryzyko długoterminowej niepełnosprawności w zależności od długości leczenia interferonem  $\beta$ .<sup>23</sup> Łącznie przeanalizowano 44 140 wizyt pacjentów w okresie obserwacji trwającym średnio 8,4 roku, a do analizy statystycznej wykorzystano model regresji proporcjonalnych zagrożeń Coxa z uwzględnieniem wskaźnika skłonności (propensity score, PS).<sup>40</sup> Ryzyko



**RYCINA 1.** Krzywa przeżycia z uwzględnieniem wskaźnika skłonności dla czasu od pierwszej wizyty do osiągnięcia 6 punktów w rozszerzonej skali stanu niesprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia w ciągu 7 lat punktu końcowego u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w grupie nieleczonej oraz leczonej interferonem  $\beta$ . Czerwoną linią zaznaczono pacjentów nieotrzymujących leczenia, niebieska linia przedstawia pacjentów otrzymujących leczenie. Skumulowane prawdopodobieństwo przedstawia szacowany odsetek pacjentów osiągających punkt końcowy. (Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:304; za zgodą).

progresji o 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej pod koniec terapii było zmniejszone 4 do 5 razy ( $p < 0,001$ ) u pacjentów leczonych IFN $\beta$  dłużej niż 4 lata w porównaniu z chorymi otrzymującymi lek krócej niż 2 lata.

W ostatnio opublikowanym badaniu<sup>24</sup> oceniano perspektywnie długoterminowy wpływ leczenia interferonem  $\beta$  na czas osiągnięcia nieodwracalnej niesprawności (z uwzględnieniem okresu od pierwszej wizyty pacjenta oraz daty jego urodzenia), czyli 4 i 6 punktów w skali EDSS oraz przejścia choroby w fazę wtórnie postępującą. W badaniu wzięli udział pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM zarówno nieleczeni ( $n=401$ ), jak i otrzymujący interferon  $\beta$  ( $n=1103$ ). W analizie stosowano model odwrotnej regresji proporcjonalnych zagrożeń Coxa z uwzględnieniem wskaźnika skłonności.<sup>42,43</sup> W skład nieleczonej grupy kontrolnej, równoległej do grupy leczonej, wchodziłi pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM, którzy odmówili przyjmowania leków modyfikujących przebieg choroby, kobiety planujące ciążę, pacjenci z chorobami współistniejącymi, które uniemożliwiały leczenie DMD (np. nowotwory, choroby psychiczne, ciężka depresja), pacjenci, którzy przerwali leczenie DMD w ciągu pierwszych 3 do 6 tygodni z powodu klinicznych i hematologicznych działań niepożądanych oraz osoby z małą aktywnością choroby w trakcie pierwszej wizyty. W tym obserwacyjnym badaniu wykazano, że u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia interferonem  $\beta$  uzyskano lepsze wyniki niż u tych, którzy nie byli leczeni albo nie zostali do takiego leczenia zakwalifikowani. W grupie otrzymującej interferon  $\beta$  stwierdzono w porównaniu z grupą nieleczoną znaczne zmniejszenie częstości konwersji do postaci wtórnie postępującej oraz

osiągania 4 i 6 punktów w skali EDSS (ryc. 1). Do przejścia w postać wtórnie postępującą oraz osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS u pacjentów leczonych dochodziło ze znaczącym opóźnieniem, zarówno szacowanym w odniesieniu do czasu pierwszej wizyty (odpowiednio 3,8, 17 i 2,2 roku), jak i czasu od urodzenia (odpowiednio 8,7, 4,6 i 11,7). Odsetek pacjentów w grupie nieleczonej, u których doszło do przejścia w postać wtórnie postępującą (20,2%) w okresie do 7 lat obserwacji (około 11 lat od początku choroby), był zgodny z szacowanym na 2-3% rocznie średnim odsetkiem konwersji do tej postaci, ocenianym w uprzednio opublikowanych badaniach naturalnego przebiegu stwardnienia rozсіяnego,<sup>44</sup> natomiast odsetek pacjentów leczonych, u których doszło do konwersji do postaci wtórnie postępującej SM, był znacząco niższy (8%). Wykazano także, że do przejścia w tę postać oraz osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS dochodzi w grupie leczonej interferonem  $\beta$  w późniejszym wieku.

Podobne wnioski wypływają z obserwacyjnego, prowadzonego bez randomizacji badania,<sup>25</sup> w którym zastosowano interesującą metodę analizy skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozсіяnym i ich wpływu na progresję niesprawności. Analizę zmian w EDSS przeprowadzono przed i po leczeniu w grupie 590 chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM, zebranych w dużej bazie w Nowej Szkocji. Zamiast grupy kontrolnej nieotrzymującej leczenia jako grupa kontrolna dla samych siebie służyli pacjenci leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby. Skuteczność DMD oceniano przez porównanie oszacowanych indywidualnych zmian w punktacji w skali EDSS w ciągu roku w czasie trwania leczenia z oceną EDSS przed leczeniem oraz po jego

zakończeniu. Badania te wykazały wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na progresję niesprawności, a zwłaszcza pokazały bardziej gwałtowny wzrost punktacji w EDSS w latach po zmianie leczenia i po jego zakończeniu. Jak dotąd żadne badanie kliniczne nie było w stanie dostarczyć tego typu informacji.

Wpływ wcześniej podjętego leczenia interferonem  $\beta$  na progresję niesprawności w porównaniu z leczeniem opóźnionym oceniano w dużej kohorcie 2570 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, poddawanych prospektywnej obserwacji w 15 ośrodkach zajmujących się stwardnieniem rozsianym we Włoszech.<sup>26</sup> Podstawowym celem tego badania była ocena optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia IFN $\beta$  w odniesieniu do okresu, w jakim osiągnęte są największe pod względem klinicznym korzyści. Do oceny różnic między grupami pacjentów o wczesnym i późnym czasie rozpoczęcia leczenia pod względem wpływu na ryzyko progresji o 1 punkt w skali EDSS, a także osiągnięcie 4 i 6 punktów wykorzystano model regresji proporcjonalnych zagrożeń Coxa z uwzględnieniem kwintyli wskaźnika skłonności.<sup>45</sup> Zbiór modeli odwrotnej regresji proporcjonalnych zagrożeń Coxa z uwzględnieniem wskaźnika skłonności obliczany był w odniesieniu do różnych czasów rozpoczęcia leczenia (od 1 do 5 lat od zachorowania). Najniższe wskaźniki ryzyka dla modeli uwzględniających 3 kwintyle wskaźnika skłonności otrzymano przez odcięcie czasu rozpoczęcia leczenia w ciągu pierwszego roku od zachorowania. Wczesne wdrożenie leczenia znacząco zmniejszało ryzyko osiągnięcia 4 punktów w skali EDSS oraz progresji w tej skali o 1 punkt (ryc. 2).

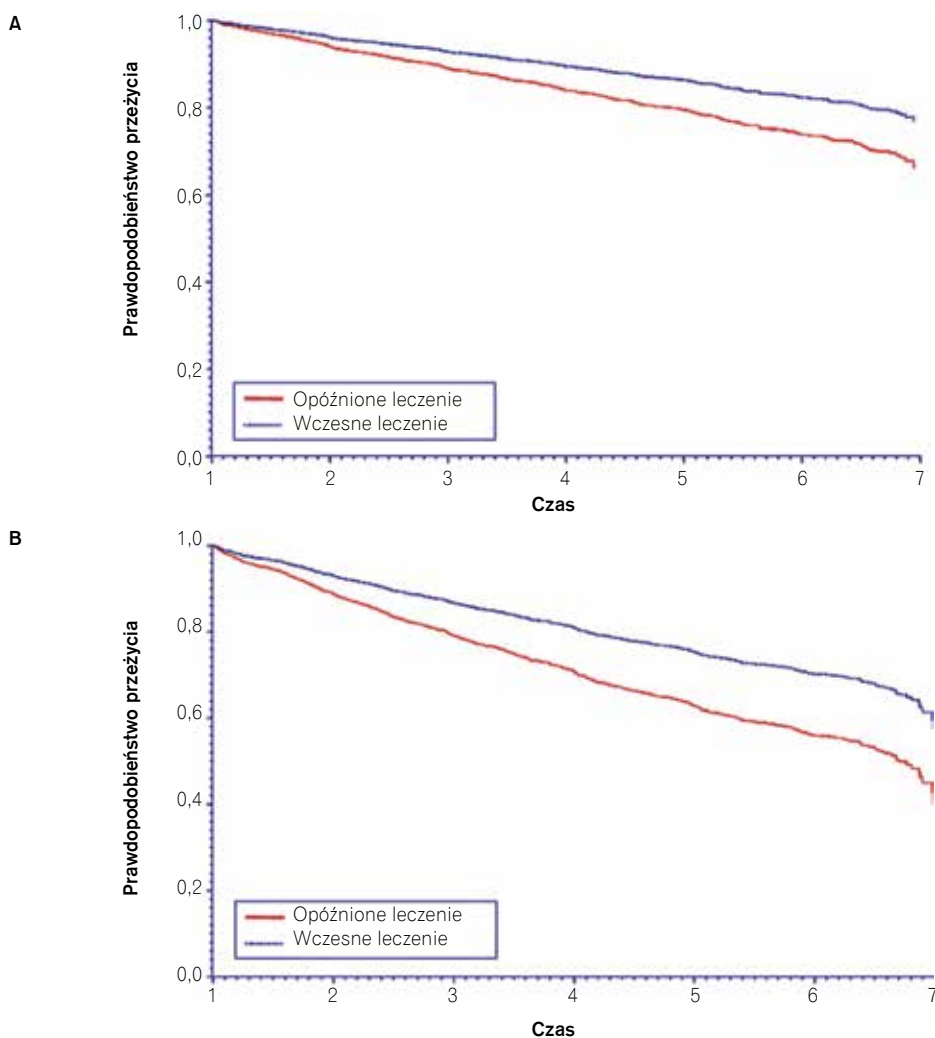
Co ciekawsze, uzyskane wyniki sugerują, że największą różnicę pod względem korzyści z wczesnego rozpoczęcia leczenia można zaobserwować u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których terapię wdrożono w ciągu pierwszego roku od zachorowania, w porównaniu z grupą o późniejszym początku leczenia. Co więcej, powyższe wyniki znalazły potwierdzenie także w populacji chorych z pewnym rzutowo-remisyjnym SM i dłuższym okresem obserwacji (do 7 lat), co wykazano w rozszerzonej fazie badania BENEFIT u chorych z CIS (po 3 latach).<sup>12</sup>

W kilku badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność długoterminowej terapii octanem glatirameru, sugerując korzystny wpływ takiego leczenia na progresję niesprawności. Badania takie przeprowadzono m. in. we Francji,<sup>27</sup> Argentynie<sup>28</sup> i Stanach Zjednoczonych.<sup>29</sup> Dane francuskie<sup>27</sup> pochodzą z indywidualnych ocen dokonywanych u poszczególnych pacjentów. W badaniu uwzględniono 205 chorych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym. Czas obserwacji wyniósł od 3,5 do 8 lat. Średnia punktacja w EDSS pozostawała stabilna przez cały okres badania i jedynie u 5,7% pacjentów stwierdzono progresję o co najmniej 1 punkt w EDSS po 5 latach. Dane argentyńskie<sup>28</sup> pochodzą z dużego narodowego rejestru zawierającego informacje o chorych leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. Oceniano 174 pacjentów leczonych octanem glatirameru, a wyniki porównywano

z równoległą grupą 360 osób, które nie otrzymywały leczenia. Wszystkich chorych oceniano prospektywnie co 6 miesięcy. Podczas całej obserwacji u około 22% chorych z grupy leczonej GA obserwowano poprawę o co najmniej 1 punkt w 6-punktowej skali EDSS, stan 2,5% pozostawał stabilny, a u 15% doszło do pogorszenia o przynajmniej 1 punkt. Mediana od zachorowania do osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS wynosiła 15 lat w grupie leczonej octanem glatirameru, w porównaniu z 9 latami w grupie nieleczonej. Badanie oceniające indywidualne stosowanie octanu glatirameru z wyjątkowo długim czasem obserwacji (do 22 lat), lecz w małej grupie 46 chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM, przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych.<sup>29</sup> EDSS oceniano co 6 miesięcy. U większości pacjentów (57%) wartości uległy poprawie lub pozostały niezmiennione. Jedynie 10 z 28 chorych (36%) z wyjściową punktacją w EDSS poniżej 4 w trakcie ostatniej obserwacji osiągnęło 4 punkty lub więcej, 8 z 34 pacjentów (24%) z wyjściową liczbą punktów poniżej 6 osiągnęło 6 punktów lub więcej.

Wszystkie wyniki przedstawionych powyżej badań obserwacyjnych sugerują korzystny długoterminowy wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na naturalny przebieg stwardnienia rozsianego w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi leczenia w tym samym okresie w warunkach codziennej praktyki klinicznej lub w porównaniu z historycznymi kohortami chorych. Do tej pory jedyne przeciwnie wyniki pochodzą z niedawno opublikowanego badania bez randomizacji i podwójnie ślepej próby, przedstawiającego wstępną, dwuletnią analizę oceny ryzyka u chorych ze stwardnieniem rozsianym w Wielkiej Brytanii.<sup>46</sup> W rzeczywistości badania te nie dostarczają wiarygodnych analiz dotyczących opłacalności stosowania leków modyfikujących przebieg choroby. Pokazują one, że u chorych przyjmujących DMD dochodzi w krótkim okresie do szybszej progresji niesprawności niż w historycznych kohortach pacjentów.<sup>47</sup> Oczekiwane są jednak wyniki długoterminowej obserwacji oraz analizy dodatkowych danych, które są niezbędne do potwierdzenia wstępnych ustaleń.

Przedyskutowania wymaga także kilka ograniczeń badań obserwacyjnych. Wiele zagadnień metodologicznych może utrudniać analizę badań obserwacyjnych. Należą do nich: brak randomizacji, zmienność w czasie trwania leczenia, zebranie niepełnych danych, pomijanie pacjentów rezygnujących z leczenia, niewyjaśnione zmiany leków oraz trudności wynikające z porównywania z historycznymi kohortami chorych. Szczególnie zaś wewnętrzna wartość badań może zostać podważona przez uprzednio znane lub nieznanne czynniki, które mogą nie być rozłożone równomiernie między poszczególne grupy i mogą wpływać na ocenę powiązań między stosowanym leczeniem a końcowym wynikiem. Wprowadzenie analizy z uwzględnieniem współczynnika skłonności<sup>48</sup> oraz analizy wrażliwości,<sup>49</sup> która znalazła zastosowanie w niektórych badaniach porejestracyjnych z udziałem chorych na stwardnienie rozsiane,<sup>23,24,26</sup> pozwoliło jednak w ostatnim



**RYCINA 2.** Krzywe przeżycia z uwzględnieniem wskaźnika skłonności dla czasu od rozpoczęcia leczenia do osiągnięcia 4 punktów w skali EDSS (A) oraz progresji o 1 punkt w skali EDSS (B). Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia przedstawia szacowany odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli punktu końcowego. Czerwona linia przedstawia pacjentów o późnym początku leczenia, niebieska oznacza pacjentów o wczesnie rozpoczętym leczeniu. (Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Real-life impact of early interferon-b therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:517; za zgodą).

czasie uczynić krok naprzód w kierunku zmniejszenia ryzyka stronniczości wynikającej z porównywania różnych metod leczenia<sup>50</sup> w badaniach obserwacyjnych. W rzeczywistości analiza współczynnika skłonności,<sup>48</sup> przy uwzględnieniu parametrów leczenia mogących wpływać na jego wynik, tworzy zrównoważone grupy o zbliżonym prawdopodobieństwie stosowania tego samego leczenia, co przypomina randomizowane kohorty pacjentów. Ponadto analiza wrażliwości pozwala określić wielkość potencjalnej trudnej do zmierzenia zmiennej, która mogłaby zakłócać oceniane powiązania lub istotnie wpływać na końcowe wyniki badania.<sup>49</sup>

## Podsumowanie

Konieczne jest stałe monitorowanie chorych na stwardnienie rozsiane, u których kilka lat stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby, lecz wciąż przedmiotem dyskusji pozostaje kwestia, jaka jest najbardziej wiarygodna metoda oceny wpływu tej terapii na długoterminowy przebieg choroby.

Mimo naturalnych ograniczeń badań uzupełniających wyniki prób będących przedłużeniem randomizowanych badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych, opublikowane w ostatnich latach dostarczają dowodów na poparcie

twierdzenia, że dostępne obecnie leki modyfikujące przebieg choroby przynajmniej częściowo wpływają na długoterminowe rokowanie u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM, zwłaszcza jeżeli są wprowadzane do leczenia we wczesnym okresie i stosowane przez dłuższy czas. Ponadto, chociaż analizy będące kontynuacją randomizowanych badań klinicznych<sup>14-22</sup> wykazały taki wpływ w ograniczonych i ściśle wyselekcjonowanych podgrupach chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM, biorących udział w tych badaniach, to z drugiej jednak strony, co bardziej istotne, badania obserwacyjne,<sup>23-29</sup> w których oceniano duże kohorty pacjentów leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, również potwierdzają te wnioski. Innymi słowy, wyniki badań randomizowanych i obserwacyjnych wzajemnie się uzupełniają, a oba rodzaje badań są niezbędne do zapewnienia pełnego obrazu korzyści, jakie wynikają z takiej terapii. Każda metoda oceny ma jednak swoje mocne i słabe strony, mogące obniżyć zarówno zewnętrzną (możliwość uogólnienia wyników w odniesieniu do innych populacji), jak i wewnętrzną (sposób zbierania i przyporządkowania danych) wartość danych.<sup>50</sup>

Niezbędne jest ulepszenie metodologii, co pozwoli na poprawę jakości uzyskiwanych wyników z badań randomizowanych i obserwacyjnych. Ponadto, ponieważ randomizowane badania kliniczne obejmujące odpowiednio duże grupy chorych oraz mające długi czas obserwacji pozostają najlepszą metodą pozwalającą wykazać korzyści długoterminowego leczenia, konieczne staje się włożenie większego wysiłku w celu minimalizowania przeszkód (etycznych, ekonomicznych, prawnych czy politycznych) mogących utrudniać ich realizację.

Ostatnio opublikowano zalecenia dotyczące planowania przyszłych badań z długim okresem obserwacji.<sup>51</sup> Należy do nich przede wszystkim tworzenie odpowiedniego planu, w którym już w chwili rozpoczęcia badań trzeba uwzględnić konieczność długoterminowego zbierania danych, wybór ośrodków, pozwalających prowadzić długoterminową obserwację pacjentów i utrzymywać z nimi kontakt, a także zapewniających kontynuację opieki nad uczestnikami prób klinicznych, co zapewnia maksymalny ich udział.

Badania fazy czwartej i badania obserwacyjne powinny być zaprojektowane tak, aby uwzględniały dokładne kryteria włączenia oraz długoterminowe, prospektywne staranne zbieranie danych. Konieczne jest także stosowanie odpowiednich metod analizy statystycznej, mających na celu ograniczenie potencjalnej stronniczości przy porównywaniu różnych terapii.<sup>52</sup> Istnieje kilka sposobów pozwalających uniknąć możliwych błędów wynikających z braku randomizacji. W tym celu najczęściej stosuje się analizę z uwzględnieniem wskaźnika skłonności, która umożliwia tworzenie grup pacjentów o zbliżonym prawdopodobieństwie otrzymania leczenia, a także analizę wrażliwości.<sup>48,49</sup> Metodologia analizy z zastosowaniem wskaźnika skłonności umożliwiła jednak wiele obserwacji, których w inny sposób nie udało się uzyskać, aczkolwiek nie zastępuje ona w pełni randomizowanych

badan klinicznych. Dlatego wnioski z badań obserwacyjnych nie mają takiej mocy statystycznej jak pochodzące z randomizowanych badań klinicznych. Brak dostatecznej wiedzy na temat ograniczeń w ocenie skuteczności leczenia, cechujących badania obserwacyjne oraz będące kontynuacją randomizowanych prób klinicznych, może mieć poważne konsekwencje, do których należą zarówno stosowanie nieskutecznych lub niebezpiecznych metod terapii, jak i niepotrzebne wycofywanie się ze skutecznego leczenia.

**Konflikt interesów:** M.T otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wykłady od firm Biogen, Sanofi-Aventis, Merck Serono oraz Bayer-Schering, otrzymała także granty naukowe od Merck Serono, Biogen i Novartis. D.P. otrzymał wynagrodzenie za wykłady od Merck Serono; C.T. otrzymała wynagrodzenie za wykłady od Biogen i Sanofi-Aventis. Inni autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

This article from *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Number 2, May 2011: 309-321, Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, Iaffaldano P, Lucchese G, Di Renzo V, D'Onghia M) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA

## PIŚMIENNICTWO

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112(Pt 1):133-46.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(20):1430-8.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43: 655-61.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39: 285-94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferonb-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
- 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;45:1268-76.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndrome. *Neurology* 2006;67:1242-9.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-97.



13. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8:987–97.
14. Rudick RA, Cutter GR, Baier M, et al. Estimating long term effects of diseasemodifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2005;11:626–34.
15. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16(5):588–96.
16. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67: 944–53.
17. Ebers GC, Rice G, Konieczny A, et al. The interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: the final results. *Neurology* 2006;66(Suppl 2):A32.
18. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(8):907–12.
19. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler* 2003;9:585–91.
20. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, et al. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005;111:42–7.
21. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12(3):309–20.
22. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16(3):342–50.
23. Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNB exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:1–8.
24. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon betatreated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300–6.
25. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. How effective are disease modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology* 2007;69:1498–507.
26. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Real-life impact of early interferonbtherapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66: 513–20.
27. Debouverie M, Moreau T, Lebrun C, et al. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Eur J Neurol* 2007;14:1266–74.
28. Carra A, Onaha P, Halfon J, et al. The impact of glatiramer acetate on progression of disability over a decade of continuous therapy. *Mult Scler* 2007;13(Suppl 2):S68.
29. Miller A, Spada V, Beerkircher D, et al. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:494–9.
30. Noseworthy JH. How much can we learn from long-term extension trials in multiple sclerosis? *Neurology* 2006;67:930–1.
31. McKee M, Britton A, Black N, et al. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and nonrandomised studies. *BMJ* 1999;319:312–5.
32. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJL, et al. The contribution of observational studies to the knowledge of drug effectiveness in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:406–14.
33. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215–8.
34. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* 2001;357: 455–62.
35. Feinstein AR. *Clinical biostatistics*. London: Mosby; 1977. p.16–20.
36. Matthews DE, Farewell VT. *Using and understanding medical statistics*. revised 2nd edition. Basel (Switzerland): Karger; 1988.
37. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies:1. Role and design. *BMJ* 2005;330:895–7.
38. Wolfe RA. Observational studies are just as effective as randomized clinical trials. *Blood Purif* 2000;18:323–6.
39. Normand SLT, Sykora K, Li P, et al. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ* 2005;330: 1021–3.
40. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.
41. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–24.
42. Hirano K, Imbens GW. Estimation of causal effects using propensity score weighting: an application to data on right heart catheterization. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2001;2:259–78.
43. Lunceford JK, Davidian M. Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Stat Med* 2004;23: 2937–60.
44. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206: 135–7.
45. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265–81.
46. Boggild M, Palace J, Barton P, et al. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ* 2009; 339: b4677.
47. Ebers G. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, et al, editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. 3rd edition. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 191–221.
48. D'Agostino RB Jr, D' Agostino RB Sr. Estimating treatment effects using observational data. *JAMA* 2007;297(3):314–6.
49. Lin DY, Psaty BM, Krommal RA. Assessing the sensitivity of regression results to unmeasured confounders in observational studies. *Biometrics* 1998;54:948–63.
50. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized studies. *Stat Med* 2007; 26:20–36.
51. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, et al. Long-term follow-up of the original interferon- b1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009;31:1724–36.
52. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Observational studies: propensity score analysis of non-randomized data. *Int MS J* 2009;16(3):90–7.
53. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of longterm supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145–9.