

AMETYST – výsledky observační studie fáze IV sledující účinky intramuskulárně podávaného interferonu beta-1a u pacientů s klinicky izolovaným syndromem/klinicky definitivní roztroušenou sklerózou

AMETYST – Results of an Observational Phase IV Clinical Study Evaluating the Effect of Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy in Patients with Clinically Isolated Syndrome or Clinically Definite Multiple Sclerosis

Souhrn

Úvod: Prospektivní neintervenční studie fáze IV (AMETYST), jejíž výsledky uvádíme v této publikaci, hodnotila po dobu 3 let subjektivní i objektivní parametry účinnosti intramuskulárního interferonu beta-1a u pacientů s klinicky izolovaným syndromem a klinicky definitivní roztroušenou sklerózou. **Cíl:** Primárním cílem studie AMETYST bylo stanovit vliv léčby na parametry kvality života hodnocené pacientem pomocí vizuální analogové škály (VAS) a krátkého standardizovaného dotazníku kvality života SF-36. Vedlejším cílem bylo hodnocení kvality života pacienta lékařem pomocí VAS, kognitivních funkcí pomocí testu PASAT (neurokognitivní test postupného přičítání) a sledování počtu relapsů a progresu onemocnění (EDSS). **Soubor a metodika:** Studie probíhala na 14 pracovištích v České republice a 10 pracovištích na Slovensku. Do studie bylo zařazeno 559 pacientů s léčbou přípravkem Avonex® v indikaci klinicky izolovaný syndrom nebo klinicky definitivní roztroušená skleróza. **Výsledky:** Kvalita života hodnocená pacienty pomocí VAS a SF-36 se během 3 let mírně zlepšila a velmi přesně korelovala s hodnocením kvality života lékařem. Ke značnému zlepšení během hodnocené léčby došlo u kognitivních funkcí, ve snížení počtu relapsů a ve vnímání zátěže z injekční aplikace pacientem. EDSS zůstala po celou dobu studie stabilní. **Závěr:** Výsledky studie AMETYST potvrdily významný dlouhodobý vliv léčby intramuskulárním interferonem beta-1a na redukci počtu atak a stabilizaci zdravotního stavu pacienta.

Poděkování kolektivu lékařů českých a slovenských MS center a firmě Biogen za provedení klinické studie AMETYST.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Štourač¹, D. Horáková²,
E. Klímová³, P. Turčáni⁴

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

³ FZ PU a FNsP J. A. Reimana v Prešově

⁴ Neurologická klinika 1. LF UK a UN Bratislava



doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: stourac.pavel@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 27. 7. 2017

Přijato do tisku: 11. 9. 2017

Klíčová slova

roztroušená skleróza mozkomíšní – klinicky izolovaný syndrom – kvalita života – kognice – klinický průběh

Key words

multiple sclerosis – clinically isolated syndrome – quality of life – cognition – clinical course

Abstract

Introduction: AMETYST, a prospective, non-interventional phase IV clinical study, evaluating subjective and objective parameters of 3-year intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with clinically isolated syndrome or clinically definite multiple sclerosis. **Aim:** The primary objective of the study was to evaluate the impact of the study treatment on quality of life assessed by the patient using the visual analogue scale (VAS) and 36-item Short Form Health Survey. Secondary objectives included quality of life assessed using the VAS by the physician, assessment of cognitive functions by the physician using the PASAT test, the occurrence of relapses in the course of the study and the development of clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome, and the evaluation of weekly intramuscular injection administration by patient. **Material and methods:** The study was conducted in centres specialized in the treatment of multiple sclerosis – 14 sites in the Czech Republic and 10 sites in Slovakia. A total of 559 patients were enrolled in the study. Clinical parameters were assessed every six months, the other parameters every 12 months. An analysis of data was performed using descriptive statistic methods. To eliminate the impact of prematurely withdrawn patients on the study results, the data of patients who completed all study visits were analysed separately. **Results:** An improvement of the quality of life was detected during the study treatment; however, this improvement was only mild or unconvincing. The quality of life assessed by patient corresponded very well to the quality of life assessed by the physician. **Conclusion:** It was confirmed that the treatment has an important effect on relapse rate reduction and stabilization of patients' clinical status, including their cognitive functions.

Úvod

Intramuskulárně podávaný interferon beta-1a (IM IFN β -1a) vykazuje dlouhodobý účinek v podobě redukce počtu relapsů, zlepšení v nálezech na magnetické rezonanci a snížení progresu onemocnění [1,2]. Nicméně i kvalita života pacienta hodnocená pomocí dotazníků je stále více považována za důležitý faktor u chronických onemocnění, jakým je i roztroušená skleróza (RS) mozko-

mišní, charakterizovaná vysokou morbiditou, nízkou mortalitou a pouze částečně účinnou léčbou s řadou vedlejších účinků a potenciálních rizik [3]. Cílem studie AMETYST je stanovení vlivu IM IFN β -1a na parametry kvality života hodnocené pacienty a lékaři – vizuální analogová škála (VAS) a Short Form Health Survey-36 (SF-36) u klinicky izolovaného syndromu (clinically isolated syndrome; CIS) a klinicky definitivní RS (clinically definite multiple sclerosis; CDMS) u pacientů léčených po dobu 3 let. Kromě dalších parametrů studie hodnotí postižení (disabilitu) pomocí Expanded Disability Status Scale (EDSS), kognitivní funkce orientačně pomocí Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) a pomocí VAS i zátěž pacientů vyplývající z podání IM injekce jednou týdně. V této publikaci jsou prezentovány finální výsledky studie AMETYST.

Metodika

AMETYST je prospektivní, observační, ne-intervenční studie fáze IV s IM IFN β -1a u pacientů s CIS a CDMS prováděná v centrech specializovaných na léčbu RS – 14 v ČR a 10 na Slovensku.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosáhli nejméně 18 let věku, měli diagnózu CIS/CDMS, dosud nebyli léčeni žádnou nemoc modifikující terapií (DMT), léčba IM IFN β -1a byla zahájena nejpozději 3 měsíce před vstupem do studie a pacienti měli relaps v posledním roce, ne však v posledních 30 dnech před vstupem do studie.

Kvalita života byla pacienty hodnocena každých 12 měsíců za pomoci VAS a dotazníkem SF-36 [4]. VAS hodnotí kvalitu života vyjádřenou mírou subjektivní zátěže na stupnici 0–100, kde vyšší hodnoty vyjadřují nižší kvalitu života. Lékař hodnotil kvalitu ži-

vota pacienta za použití VAS každých 12 měsíců. Kognitivní funkce byly hodnoceny orientačně, a to každých 12 měsíců testem PASAT, který měří rychlost zpracování informace a flexibilitu, stejně jako početní dovednost [5]. Fyzické postižení bylo hodnoceno každých 6 měsíců lékařem za použití EDSS.

Statistická analýza

Data byla hodnocena deskriptivními statistickými metodami. Abychom vyloučili potenciální zkreslení způsobené postupným vyřazováním pacientů, kterým léčba nevyhovovala, což by mohlo vést k falešně pozitivním výsledkům, je u nejdůležitějších sledovaných parametrů předložena analýza výsledků jen pro pacienty, kteří setrvali ve studii po celou dobu (populace s dokončenou účastí). U každé tabulky nebo grafu s výsledky je uvedena použitá populace i s celkovým počtem pacientů (n), u nichž byla k dispozici data pro provedení analýzy.

Výsledky

Pacienti

Do studie bylo zařazeno 559 pacientů, jejichž demografická data a charakteristiky onemocnění jsou souhrnně uvedeny v tab. 1. Věkový průměr souboru a zastoupení mužů a žen odpovídalo zhruba typické populaci s RS. V populaci byl přibližně stejný podíl pacientů s CIS a CDMS. Pacienti byli diagnostikováni průměrně 20 měsíců před zařazením do studie a poslední relaps měli zhruba 7 měsíců před zařazením do studie. Tomu odpovídá i skutečnost, že za poslední půlrok před zařazením do studie byla bez relapsu asi 1/3 pacientů.

Během studie bylo z různých důvodů vyřazeno 228 pacientů, a proto populace s dokončenou účastí zahrnuje 331 pacientů.

Tab. 1. Demografické údaje v populaci zařazených pacientů (n = 559).

Demografické údaje	
věk (průměr, SD)	33,4 (9,2)
Pohlaví	
ženy (%)	70,5
muži (%)	29,5
diagnóza	
CIS	46,0
CDMS	54,0
Charakteristika onemocnění	
doba od diagnózy CIS/CDMS v měsících (průměr, SD)	20,3 (39,3)
měsíce od posledního relapsu (průměr, SD)	6,8 (7,0)
relapsy v předcházejících 6 měsících (%):	
0	34,7
1	57,2
2	7,7
3	0,4
SD – standard deviation, směrodatná odchylka; CIS – klinicky izolovaný syndrom; CDMS – klinicky definitivní roztroušená skleróza	

Důvody vyřazení podrobněji popisuje tab. 2, kdy šlo zejména o změnu léčby (180 pacientů), odvolání informovaného souhlasu s účastí ve studii (53 pacientů), ztrátu kontaktu s pacientem (17 pacientů) a v jednom případě i pro úmrtí pacienta.

Kvalita života

V grafu 1 uvádíme výsledky analýzy kvality života pomocí VAS hodnocené pacientem i lékařem každých 12 měsíců pouze pro populaci pacientů, kteří řádně dokončili sledované období 3 let ve studii (populace s dokončenou účastí). Kromě snížení skóre VAS (pokles představuje zlepšení hodnoceného parametru) byla ve studii zachycena značná korelace mezi hodnocením kvality života pacientem a lékařem – na stobodové stupnici byl nejvyšší rozdíl pouze 1,3 bodu.

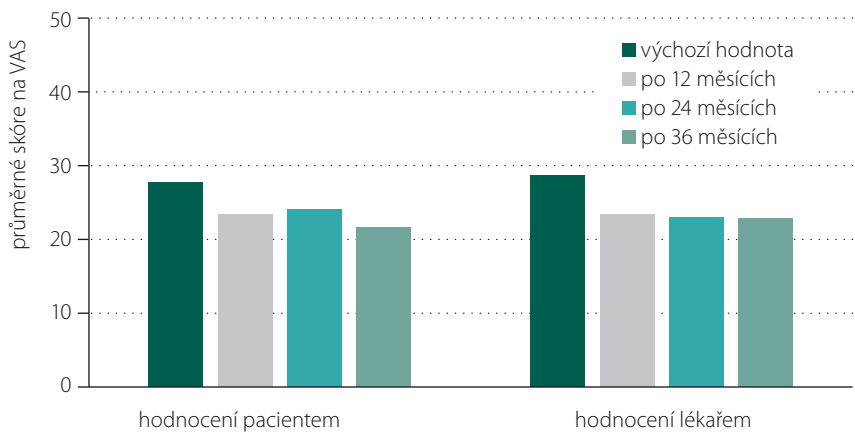
Graf 2 zobrazuje výsledky hodnocení kvality života pacientem podle jednotlivých domén dotazníku SF-36 v populaci pacientů s dokončenou účastí. Nejnížší skóre (nižší skóre znamená pro pacienta větší zátěž a nárůst představuje zlepšení hodnoceného parametru) byla pozorována při hodnocení domén: hodnocení změny zdravotního stavu, zdravotní stav obecně a vitalita. Naopak nejvyšší skóre byla pozorována u domén fyzické funkce, bolest a omezení rolí z důvodu emočních problémů.

Kognitivní funkce (PASAT)

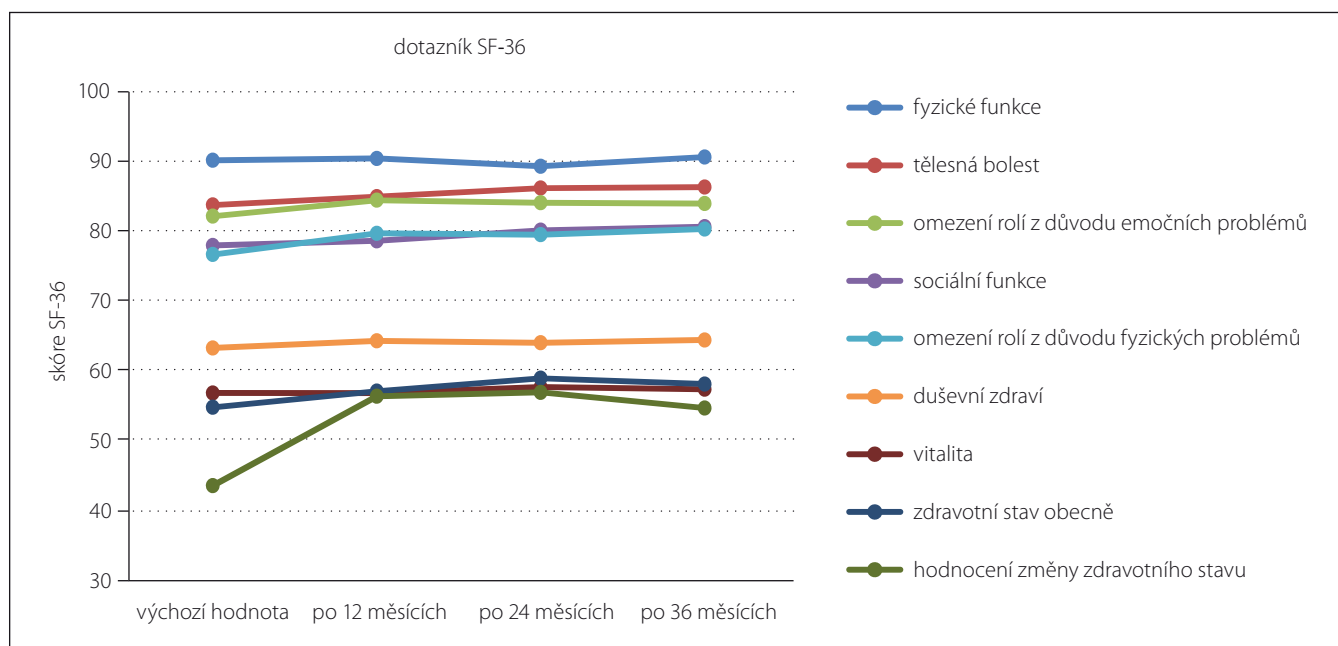
Hodnoty skóre PASAT (udávané jako podíl správných odpovědí) se v populaci pacientů

Tab. 2. Přehled pacientů, kteří nedokončili účast ve studii a důvody předčasného vyřazení (n = 228, více možných odpovědí).

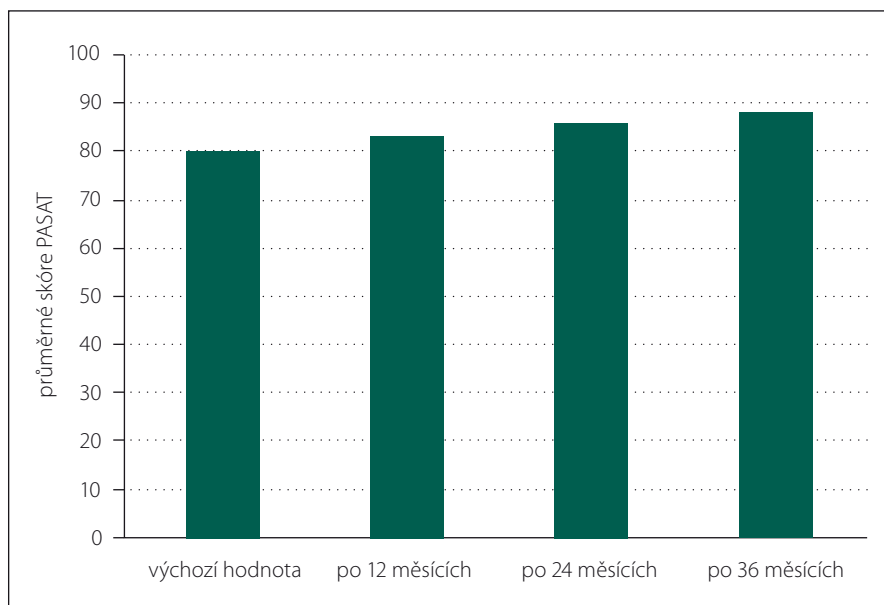
	n	Vyřazeno (%)	Změna léčby (%)
odvolání informovaného souhlasu	53	21,1	
úmrtí pacienta	1	0,4	
ztráta kontaktu s pacientem	17	6,8	
změna léčby	180	71,7	100,0
• nízká účinnost	74	29,5	41,1
• problémy s aplikací	67	25,5	35,6
• žádost pacienta	22	9,2	12,8
• těhotenství	19	7,6	10,6



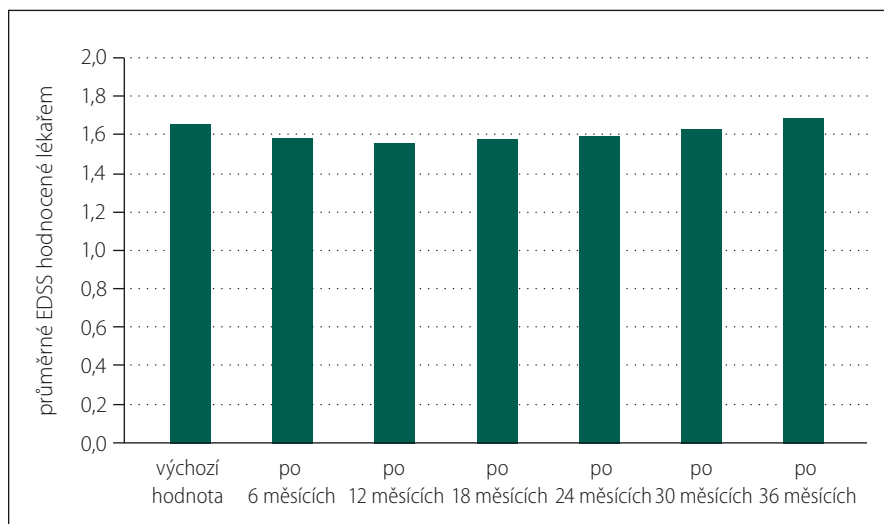
Graf 1. Průměrné skóre VAS kvality života hodnocené pacientem i lékařem v populaci pacientů s dokončenou účastí (n = 266).



Graf 2. Hodnocení domén dotazníku SF-36 v populaci pacientů s dokončenou účastí ve studii (n = 223).



Graf 3. Průměrné hodnoty skóre PASAT v průběhu studie AMETYST u pacientů s dokončenou účastí (n = 190).



Graf 4. Průměrné hodnoty skóre EDSS v průběhu studie AMETYST u pacientů s dokončenou účastí (n = 250).

Tab. 3. Počet nových relapsů během 6 měsíců před uvedenou návštěvou v celé populaci pacientů (n = 559).

Počet nových relapsů	0		1		2		3	
zařazení (měsíc 0)	194	34,7 %	320	57,2 %	43	7,7 %	2	0,4 %
měsíc 6.	453	86,9 %	62	11,9 %	5	1,0 %	1	0,2 %
měsíc 12.	419	86,7 %	59	12,2 %	5	1,0 %	0	0,0 %
měsíc 18.	384	90,6 %	38	9,0 %	2	0,5 %	0	0,0 %
měsíc 24.	323	87,3 %	45	12,2 %	2	0,5 %	0	0,0 %
měsíc 30.	295	90,2 %	26	8,0 %	6	1,8 %	0	0,0 %
měsíc 36.	281	91,2 %	26	8,4 %	1	0,3 %	0	0,0 %

s dokončenou účastí zvýšily z průměrné hodnoty 80,0 (SD = 18,63) na 87,8 (SD = 13,87) po 3 letech hodnocené léčby (graf 3).

Disabilita (EDSS)

Jak uvádí graf 4, průměrné skóre EDSS se v populaci pacientů s dokončenou účastí pohybovalo v intervalu 1,56 (SD = 0,765) v 12. měsíci až 1,69 (SD = 0,805) v 36. měsíci. Nicméně medián zůstával po celou dobu 3leté léčby stabilní (1,5).

Relapsy

V průběhu studie AMETYST byl u pacientů každých 6 měsíců sledován počet relapsů od předchozí návštěvy. Jak je shrnuto v tab. 3, v průběhu hodnocené léčby došlo k výraznému poklesu počtu relapsů.

Vývoj CDMS u pacientů s CIS během hodnocené léčby

Z celkového počtu 559 pacientů zařazených do studie jich 257 (46 %) mělo diagnózu CIS. V průběhu studie AMETYST došlo k rozvoji CDMS u celkem 80 pacientů, kteří při zahájení účasti ve studii měli diagnózu CIS. Průměrná doba do stanovení diagnózy CDMS u pacienta s CIS při zařazení byla 21,1 měsíců (SD = 22,53; medián 15 měsíců; min. 1 měsíc a max. 131 měsíců). Tab. 4 uvádí přehled zachycených konverzí CIS do CDMS v průběhu studie AMETYST.

Hodnocení zátěže vyplývající z injekční aplikace IM IFNβ-1a jednou týdně

V průběhu studie AMETYST pacienti jednou ročně odpovídali na otázku: „Jak moc vás obtěžuje podání injekce léku Avonex®?“ a odpověď zaznamenávali na škále VAS od 0 (vůbec mě to neobtěžuje) do 100 (velmi). V průběhu studie se pacientem hodnocená zátěž kromě mírného nárůstu po 1 roce dále snižovala, jak je uvedeno v grafu 5.

Diskuze

Vzhledem k tomu, že byla hodnocená léčba sledována po velmi dlouhé období až 3 let, bylo nejdůležitějším problémem při hodnocení výsledků odstranit potenciální vliv pacientů, kteří hodnocenou léčbu předčasně přerušili, protože by mohli navodit falešně pozitivní nárůst účinnosti léčby (ve studii by zůstali pouze pacienti, kterým léčba plně vyhovuje). Výsledky tedy byly analyzovány odděleně i pro populaci pacientů, kteří ve studii řádně dokončili všechny návštěvy. Pouze u četnosti relapsů a konverzi CIS do

CDMS byla použita celá populace zařazených pacientů, protože naopak vyloučení pacientů, kteří léčbu předčasně ukončili, by mohlo vést k falešně pozitivnímu ovlivnění výsledku.

Hodnocení parametrů, jako jsou kvalita života nebo kognice, které nelze měřit objektivními metodami, je tradičně metodologicky nesnadné a všechny používané nástroje mají svá omezení. Ve studii AMETYST byly k posouzení parametrů souvisejících s kvalitou života zvoleny testy VAS a SF-36. Zejména u škály VAS bylo v průběhu léčby pozorováno mírné zlepšení v hodnocení kvality života. U dotazníku SF-36 byl průběh hodnocení kvality života během 3 let ještě mírnější až stabilní. Nicméně pozitivní vliv IM IFN β -1a na kvalitu života nemocných s RS popsali např. Jongen et al, kteří doložili zvýšení kvality života u pacientů s relaps remitentní RS po dvou letech dané terapie, přičemž nejvýrazněji se pozitivní vliv projevil u mladších pacientů s málo rozvinutou disabilitou [6]. Studie Pattiho et al porovnávala skupinu léčených intramuskulárně i subkutánně podávaným IFN β -1a oproti pacientům bez této léčby, kdy po 2 letech došlo ke statisticky významnému zlepšení u pacientů s léčbou IFN β -1a bez ohledu na zvolenou lékovou formu [7]. Podle Mowry et al pacienti hodnocená kvalita života dokonce souvisí se závažností nálezu lézí a atrofie mozku při vyšetření pomocí magnetické rezonance [8].

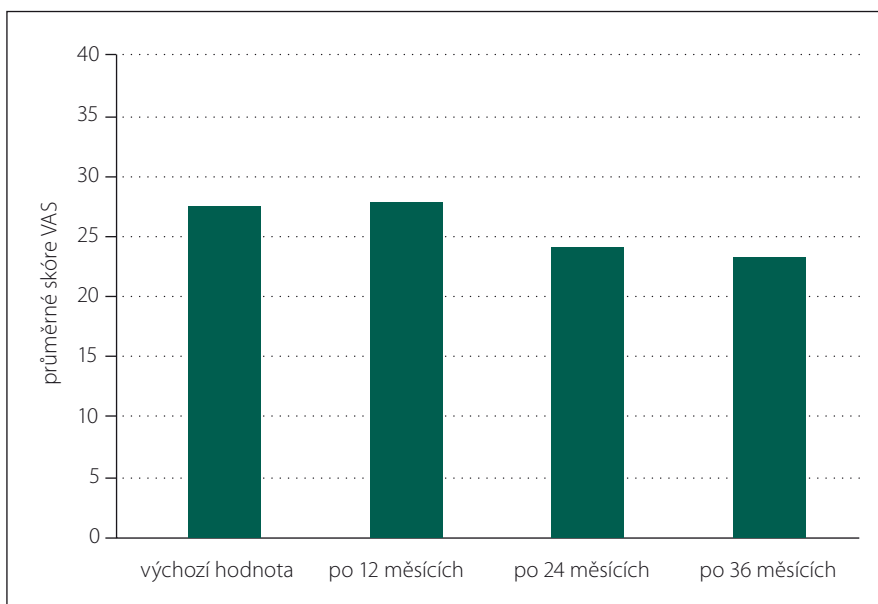
Zlepšení kognitivních funkcí zaznamenané během studie AMETYST (průměrné skóre PASAT bylo při zahájení 80,0 a při poslední návštěvě 87,8) se shoduje se závěry studie Pennera et al, kteří také popsali kladný účinek 2leté léčby IFN β -1a na kognitivní funkce u pacientů po prvním výskytu příznaku svědčícího pro RS [9].

Skóre EDSS bylo zvoleno jako objektivní parametr fyzického postižení. V průběhu hodnocené léčby EDSS zůstávala stacionární. Vickrey et al prokázali, že změny v EDSS po léčbě IFN β -1a mají při hodnocení kvality života souvislost jenom s doménou fyzického zdraví [10]. Během studie AMETYST se průměrné skóre fyzických funkcí v rámci dotazníku SF-36 zlepšilo (87,48 při zahájení na 90,03 v měsíci 36), nicméně medián zůstal stejný po celou dobu studie (95), což je v souladu s výsledky skóre EDSS, kde byl medián (1,5) rovněž stabilní po celou dobu hodnocené léčby.

U IFN β -1a byl prokázán klinický účinek u klinicky jisté RS zpomalením progresu one-

Tab. 4. Četnost přechodu CIS do CDMS mezi návštěvami ve studii AMETYST v celé populaci pacientů (n = 559).

	n	%	Kumulativní četnost
před zařazením do studie	302	54,0	54,0 %
do 6 měsíců	34	6,1	60,1 %
mezi měsíci 6 a 12	16	2,9	63,0 %
mezi měsíci 12 a 18	10	1,8	64,8 %
mezi měsíci 18 a 24	6	1,1	65,8 %
mezi měsíci 24 a 30	4	0,7	66,5 %
mezi měsíci 30 a 36	10	1,8	68,3 %
CIS při ukončení účasti	177	31,7	
Celkem	559	100,0	



Graf 5. Průměrné skóre VAS zátěže vyplývající z injekčního podání během hodnocené léčby v populaci pacientů s dokončenou účastí (n = 208).

mocnění, tzv. fyzické disability, redukcí klinických relapsů, redukcí ložisek při zobrazení magnetickou rezonancí a snížením progresu atrofie mozku [11–14]. Účinnost IM IFN β -1a podávaného jedenkrát týdně byla potvrzena i u CIS, kde bylo prokázáno statisticky signifikantní prodloužení konverze do CDMS [1]. Výsledky studie AMETYST potvrzují snížení četnosti relapsů – počet pacientů bez relapsu se za posledních 6 měsíců zvýšil z 34,7 % při zařazení na 86,7 až 91,2 % během ostatních návštěv. Naopak počet pacientů s jedním i více relapsy za posledních 6 měsíců výrazně klesl a tento snížený počet relapsů přetrvával po celou dobu studie.

Křivka průměrných skóre VAS zátěže pro pacienty vyplývající z injekčního podání

IFN β -1a (27,3 při zahájení; 27,6 ve 12. měsíci; 23,9 ve 24. měsíci a 23,1 v 36. měsíci) naznačuje, že po jednom roce léčby jsou pacienti se způsobem podání smířenější. Do budoucna je možné problém s nekomfortním způsobem podání vyřešit aplikací IM IFN β -1a pomocí pera s autoinjektorem, což podle závěrů studie PERSIST [15] po jednom roce této léčby vedlo u pacientů s RS k vysoké úrovni perzistence, compliance a adherence.

Závěr

Výsledky studie AMETYST potvrzují, že u pacientů léčených IM IFN β -1a došlo k poklesu počtu relapsů a stabilizaci EDSS. Léčba měla také pozitivní vliv na kvalitu života hod-

nocenou pacientem i lékařem podle skóre VAS a na kognitivní funkce podle skóre PASAT. U ostatních sledovaných parametrů došlo k mírnému zlepšení nebo zůstaly po celou dobu konstantní. Z dlouhodobého hlediska tedy léčba pomocí IM IFN β -1a v běžné klinické praxi navodila stabilizaci onemocnění, a ačkoliv terapie musí být dlouhodobá a má pro pacienta nekomfortní způsob podání, nedošlo po celou dobu sledování ke zhoršení kvality života pacienta.

Seznam účastníků se center Česká republika

- Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Karlovo nám. 32, 120 00 Praha 2 (MUDr. Dana Horáková)
- Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (MUDr. Eva Meluzínová)
- Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové (doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.)
- Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno (doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.)
- Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava (Ing. MUDr. David Zeman, Ph.D.)
- Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno (MUDr. Michal Dufek)
- Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc (prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.)
- Neurologická klinika Pardubické krajské nemocnice, a.s., Kyjevská 44, 532 03 Pardubice (MUDr. Alena Novotná)
- Neurologická klinika Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 00 Praha 4 (MUDr. Romana Vančurová)
- Neurologické oddělení, Nemocnice České Budějovice a.s., B. Němcové 585/54, 370 87 České Budějovice (MUDr. Libuše Lhotáková)
- Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň (prim. MUDr. Jiří Fiedler, Ph.D.)
- Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Teplice, o.z., Duchcovská 53, 415 28 Teplice (prim. MUDr. Marta Vachová)

- Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10 (doc. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.)
- Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava (MUDr. Radek Ampapa)

Slovenská republika

- Neurologická ambulancia, Gorkého 1, 811 01 Bratislava (prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.)
- II. Neurologická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Námestie gen. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica (doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.)
- Neurologická klinika FZ PU a FNsP J. A. Reimana, Holého 14, 081 81 Prešov (doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.)
- II. Neurologická klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica akademika L. Déreza, Limbova 5, 833 05 Bratislava (MUDr. Ľubica Procházková, CSc.)
- Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava (prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.)
- Neurologická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Trieda SNP 1, 040 11 Košice (doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.)
- Klinika neurológie ÚVN SNP Ružomberok – FN, Gen. Milos Vesela 21, 034 26 Ružomberok (MUDr. Anna Šaffová)
- Neurologické oddelenie, FNsP Trnava, A. Žarnova 11, 917 75 Trnava (MUDr. Georgi Krastev, PhD.)
- Neurologická klinika FN Nitra, Špitálska 6, 949 01 Nitra (doc. MUDr. Miroslav Brozman, CSc.)
- Neurologická klinika LF UK a FN Martinská, Kollárova 2, Martin 036 01 (MUDr. Milan Grofik)

Literatura

1. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000;343(13):898–904.
2. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678–84. doi: 10.1212/01.wnl.0000200778.65597.ae.
3. Miller DM, Kinkel RP. Health-related quality of life assessment in multiple sclerosis. *Rev Neurol Dis* 2008;5(2):56–64.
4. Ware JE Jr, Kosinski M, Gandek B. How to score version 2 of the SF-36 health survey: standards & acute forms. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated 2000.

5. Cutter GC, Beier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122(5):871–82.
6. Jongen PJ, Sindic C, Carton H, et al. Functional composite and quality of life in avonex-treated relapsing multiple sclerosis patients study group. 2010. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *J Neurol* 2010; 257(4):584–9. doi: 10.1007/s00415-009-5378-x.
7. Patti F, Pappalardo A, Montanari E, et al. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study. *Neurol Sci* 2014;337(1–2):180–5. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.006.
8. Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, et al. Quality of life in multiple sclerosis is associated with lesion burden and brain volume measures. *Neurology* 2009;72:1760–5.
9. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(10):1466–71. doi: 10.1177/1352458512442438.
10. Vickrey BG, Lee L, Moore F, et al. EDSS change relates to physical HRQoL while relapse occurrence relates to overall HRQoL in patients with multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon β -1a. *Mult Scler Int* 2015;631989. doi: 10.1155/2015/631989.
11. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285–94. doi: 10.1002/ana.410390304.
12. Rudick RA, Goodkin GE, Jacobs MD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49(2):358–63.
13. Vermersch P, de Seze J, Stojkovic T, et al. Interferon beta-1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability. *J Neurol* 2002;249(2):184–7.
14. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research group. *Ann Neurol* 1998;43(1):79–87.
15. Hupperts R, Becker V, Friedrich J, et al. Multiple sclerosis patients treated with intramuscular IFN- β -1a autointector in a real-world setting: prospective evaluation of treatment persistence, adherence, quality of life and satisfaction. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12(1):15–25. doi: 10.1517/17425247.2015.989209.

**Impact faktor časopisu Česká a slovenská neurologie
a neurochirurgie pro rok 2016 činí 0,368
(nárůst oproti roku 2015, kdy impact faktor činil 0,209).**