

# İnterferon Beta-1b Sağaltımında 5 Yıllık Deneyim

**Uzm. Dr. Serkan Özakbaş**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Egemen İdiman**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı

**Arş. Gör. Dr. Burak Paköz**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı

**Uzm. Dr. Berril Dönmez**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı

**Arş. Gör. Dr. Utku Uysal**  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Uz. Dr. Serkan Özakbaş  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
İnciraltı 35340 İZMİR

Tel: 0232 259 59 59 - 5439  
e-posta: serkano35@hotmail.com

Otuzyedinci Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak ve kısmen  
"European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis" 2001'de poster bildiri olarak sunulmuştur.



## İnterferon Beta-1b Sağaltımında 5 Yıllık Deneyim

**ÖZET** İnterferon beta-1b relapsing-remitting multipl sklerozda atak sayısını azalttığı saptanan ilk ilaçtır. Son onyılıda bu ilacın etkinliğini ortaya koymaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda amaç; interferon beta-1b sağaltımına başlamadan önceki iki yılla sağaltıma başladıktan sonraki iki ve beşinci yıllardaki atak sayısında, hastaneye yatış süresinde ve atak sağaltımı için gerekli steroid gereksinimindeki değişimi karşılaştırmak ve yan etkileri değerlendirmektir. Çalışmaya interferon beta-1b ile en az 2 yıldır sağaltımı yapılan relapsing-remitting multipl sklerozlu

hasta alındı. Sağaltıma alınmadan önceki 2 yılda en az 2 atak geçirmişlerdi. Ortalama başlangıç yaşları  $27.20 \pm 7.20$  (12-40)'ydi. Ortalama atak sayısı  $2.24 \pm 0.51$ 'den ikinci yılda  $0.44 \pm 0.68$ 'e, beşinci yılda  $0.61 \pm 1.02$ 'ye geriledi. Sağaltıma başladıktan sonra hastaların, ikinci yılda % 76'sının, beşinci yılda % 50'sinin yeni atağı yoktu. Hastanede yatış süresi 2. ve 5. yıl sonunda sırasıyla % 78.7 ve %70.5 azalmıştı ( $p < 0.001$ ). Toplam metil prednizolon gereksinimi beşinci yılda % 82 azalmıştı. Sağaltım boyunca ciddi yan etki gözlenmedi. İnterferon beta-1b'nin beşinci yılın sonunda hala etkili ve kolay tolere edilen bir ilaç olduğu sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, interferon bata-1b, sağaltım

## Experiences of Interferon Beta-1b Treatment After 5-Year Follow-Up

### ABSTRACT

İnterferon beta-1b is the first drug found to slow relapse rate of relapsing-remitting multiple sclerosis. There have been many studies to find out the effectiveness of this drug in the last decade. The aims of our study are (1) to compare the changes in relapse rate (2) to compare the number of days of hospitalisation, (3) to compare the steroid needs required to treat relapses for two years before and for two and five years during interferon beta-1b treatment, and (4) to evaluate the adverse effects of interferon beta-1b. The present study involved 29 relapsing-remitting patients treated with

interferon beta-1b for at least 2 years. They had at least 2 relapses for the last 2 years before interferon beta-1b treatment. Mean age of onset was  $27.20 \pm 7.20$  (12-40) years. Mean relapse rate was decreased from  $2.24 \pm 0.51$  per patient to  $0.44 \pm 0.68$  per patient in the second years and  $0.61 \pm 1.02$  per patient in the fifth year. 76% of patients were relapse free in the second year of the tretment and 50% in the fifth year of the treatment. The duration of hospitalisation decreased by 78.7% and 70.5% in the second and fifth years respectively ( $p < 0.001$ ). The amount of methylprednisolone needed for remission decreased by 82% in the fifth year. No serious side effect was observed during treatment. We concluded that interferon beta-1b is still effective and very tolerable after five years.

**Key Words:** Multiple sclerosis, interferon beta-1b, treatment

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) sağaltım çalışmalarında ana amaç; altta yatan hastalığın sağaltılması, atakları önlemek ve / ya da şiddetini azaltmak ve progresyonu önlemektir. Hastalığın patogenezini anlamaya yönelik çalışmalarda ilerleme sağlandıkça etiyolojiye yönelik sağaltım umutları

artacaktır. Ancak günümüzde bu ideal sonuca çok yakın bir noktada bulunulmamaktadır. Atakları önlemek, şiddetini azaltmak ve progresyonu önlemeye yönelik çalışmalarda son 10 yılda belirgin bir ilerleme sağlanmıştır. Bu amaçla günümüzde; interferon beta 1b, interferon beta 1a



ve glatiramer asetat yaygın olarak kullanılmaktadır. İnterferon beta 1b'nin plasebo kontrollü, çift kör, randomize, çok merkezli çalışmaları ile atak sıklığında % 30 azalma sağladığı, özürülülük gelişimini yavaşlattığı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktif ve yeni lezyon sayısını azalttığı gösterilmiştir.<sup>11, 14, 15</sup> Yine bu çalışmalarda yan etki profili de değerlendirilmiş, en sık rastlanan yan etkilerin enjeksiyon yerinde enflamasyon ve grip benzeri rahatsızlıklar, spastisite, menstrüasyon düzensizlikleri, psöşik değişiklikler ve laboratuvar değişiklikleri olduğu belirlenmiştir.<sup>15</sup> Bu yan etkiler genellikle sağaltımın erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve çoğunlukla başarıyla sağaltılmaktadır.<sup>16</sup> Diğer interferonlar ve glatiramer asetat ile de benzer sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte interferon beta 1b klinik deneyimin en fazla biriktiği preparattır ve 1996'dan beri ülkemizde de kullanılmaktadır.

Bu çalışmada; relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS)'lu hastalarda interferon beta 1b'nin sağaltımın 2 ve 5. yıllardaki relaps sıklığı, hastanede yatış süresi, steroid gereksinimi, özürülülük artışı üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Bu amaçla elde edilen veriler sağaltım öncesi 2 yıldaki aynı parametrelerle karşılaştırılmış ve sağaltım sırasındaki yan etkiler değerlendirilmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM:

Çalışmaya, relapsing-remitting gidişli, en az 2 yıldır interferon beta 1b sağaltımı gören 29 MS hastası alındı. Bu hastalar sağaltıma başlamadan önceki 2 yılda en az iki atak geçirmişlerdi. 16-50 yaş arasındaki ve Expanded Disability Status Scale (EDSS) puanları 5.0 ve daha düşük olan hastalar

çalışmaya alındı. Tüm hastalara 8 milyon IU interferon beta 1b, gūnaşırı, subkutan olarak uygulandı. İnterferon beta 1b sağaltımı 5 yıl ve daha uzun süren hastalar bir grupta toplandı ve bu hastaların 5.yıl sonundaki verileri değerlendirildi. 2-5 yıl arasında sağaltım görmüş olanlar 2. yıl sonundaki verileriyle bir başka grup olarak değerlendirmeye alındı. Hastalara ilişkin demografik özellikler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Hastalar 3 ayda bir düzenli kontrole alındı. Her kontrolde yeni / süregiden yakınmaları ve nörolojik bulgularının yanısıra EDSS puanları kaydedildi. Rutin kontrollere ek olarak tüm olgular atak geçirmeleri durumunda en geç 3. gün görüldü ve bulguları kaydedildi. İnterferon beta 1b sağaltımı başlandıktan sonra da aynı yöntemle kontrolleri yapıldı. Sağaltım öncesinden farklı olarak yan etkileri değerlendirmek için ilk 3 ay en geç 15 günde bir yüzyüze ya da telefonla görüldü. 6. aydan sonra kontroller rutin uygulamada olduğu gibi 3 ayda bir olmak üzere sürdürüldü.

Sağaltım öncesi ve sağaltıma başladıktan sonraki döneme ilişkin verilerin istatistiksel değerlendirmesi Wilcoxon testi ile yapıldı.

## BULGULAR:

Çalışmaya alınan 29 hasta interferon beta 1b sağaltımında 2 yılını ve 5 yılını tamamlayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve değerlendirme bu iki grup için ayrı ayrı yapıldı. Hastalara ait klinik özelliklere ilişkin bulgular Tablo-2'de sunulmuştur. Ortalama EDSS puanının 2.82±1.37'den, sağaltımın 2. yılında 3.00±1.82'ye ve 5. yılında 3.12±1.76'ya yükseldi. Atak sayısı ise 2.24±0.51'den 2. ve 5. yıllarda sırasıyla 0.44±0.68 ve 0.61±1.02'ye geriledi (p<0.0001).

Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı	27.6±27.16 y
Ortalama Yaş	34.28±8.3 y
Sağaltımda 2 Yılı Tamamlayan Hasta Sayısı	29
Sağaltımda 5 Yılı Tamamlayan Hasta Sayısı	19
Ortalama Sağaltım Süresi	3.71±1.3

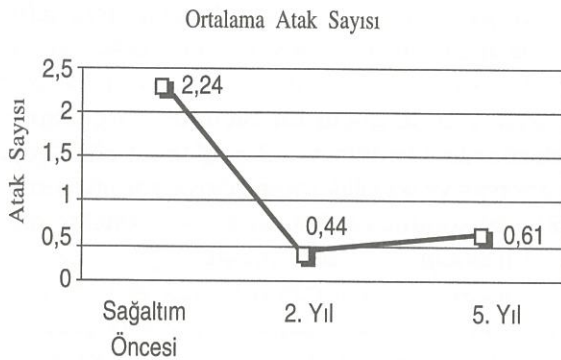
**Tablo-1:** Hastalara ilişkin demografik özellikler

<b>Ortalama EDSS Puanı</b> (Sağaltım Öncesi)	<b>2.82±1.37</b>		
<b>Ortalama EDSS Puanı</b> (Sağaltım Sırasında)	<b>3.00±1.82 (2. Yıl)</b>		
	<b>3.12±1.76 (5. Yıl)</b>		
<b>Atak Sıklığı</b>	<b>Sağaltım Öncesi</b>	<b>2. Yıl</b>	<b>5. Yıl</b>
	<b>2.24±0.51</b>	<b>0.44±0.68</b>	<b>0.61±1.02</b>

**Tablo-2:** Çalışmaya alınan hastaların klinik bulguları

<b>Toplam Hospitalizasyon Süresi</b> (Gün/ Hasta)	<b>Sağaltım Öncesi</b>	<b>Sağaltım Boyunca</b>
	15.8	3.37 (2.Yıl) 4.68 (5.Yıl)
<b>MP Gereksinimi</b> (Gün/Hasta)	11.2	1.76 (2. Yıl) 3.05 (5. Yıl)
<b>Ataksız Hasta Sayısı</b>		22 (%76) (2. yıl Sonunda) 18 (%50) (5. Yıl Sonunda)

**Tablo-3:** Hospitalizasyon süresi, metil prednizolon gereksinimi ve ataksız hasta sayısı



**Şekil:** Atak sayısındaki değişimin yıllara göre durumu

Bu değişimin grafik görünümü şekil'de gösterilmiştir.

Sağaltım öncesi ve sağaltım sırasında 2 ve 5. yıllarda hasta başına hastanede kalış süresi, metil prednizolon gereksinimi ve sağaltımdan sonraki dönemde 2 ve 5. yıllardaki ataksız hasta sayısı

Tablo-3'te gösterilmiştir. Buna göre; toplam hastanede kalış süresi 2. ve 5. yıl sonunda sırasıyla % 78.7 ve % 70.5 azalmıştır ( $p<0.001$ ). Buna koşut olarak metil prednizolon gereksinimi 2. yıl sonunda % 84.3 ve 5. yıl sonunda % 72.8 azalmıştır ( $p<0.001$ ). Ataksız hasta sayısı da sırasıyla tüm interferon beta 1b sağaltımı görenlerin % 76 ve % 50'sini oluşturmuştur.

Tablo-4, çalışmaya alınan hasta grubunda ortaya çıkan yan etkileri göstermektedir. En sık gözlenen yan etki grip benzeri durum ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur. İki hastada sağaltım döneminde depresyon gözlenmiş, psikiyatrik görüşmeler ve antidepresan ile kontrol altına alınmıştır. Bu hastalardan birinde depresyon sağaltımın 4. ayında, diğerinde ise 6. ayında ortaya çıkmıştı. Laboratuvar anormalliği olarak 2 hastada karaciğer fonksiyon testlerinden alanin transaminaz (ALT) ve aspartat taransaminazda (AST) iki katına kadar yükselme saptanmış,



<i>Yan Etkiler</i>	<i>Hasta Sayısı</i>
Grip Benzeri Belirtiler	20
Enjeksiyon Yerinde Reaksiyon	16
Depresyon	2
Spastisite	-
Laboratuvar Bozuklukları	2

**Tablo-4:** Yan Etkiler

yakından izlenen bu değerler giderek azalarak 2 ayda laboratuvarımızın normal değerlerine gerilemiştir. Hiçbir hasta yan etkiler ya da ilaçla ilgili bir başka sorun nedeniyle ilacı bırakmamıştır. Bir hastada sağaltımın 30. ayında, çocuk sahibi olmak istediğinden, enjeksiyonlar kesilmiştir. Bu olguya ilişkin veriler sağaltımda 2 yılını tamamlayan hastalar grubuna aktarılmıştır.

#### TARTIŞMA:

Interferon beta 1b'nin klinik kullanımının bilimsel temeli 2 yıllık, çok merkezli, plasebo kontrollü Kanada-Amerika Birleşik Devletleri çalışmasına dayanmaktadır.<sup>14</sup> Bu çalışmada interferon beta 1b'nin iki dozu (1.6 MIU-125 hasta, 8 MIU-124 hasta) plasebo grubu (123 hasta) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 18-50 yaş arası relapsing-remitting gidişli, son iki yılda en az 2 atak geçirmiş, EDSS puanı = 5.5 olan -ambulator durumdaki- hastalar alınmıştır. İki yıllık sonuçlar atak sayısının ve hastanede yatış süresinin yüksek doz grubunda plaseboya göre anlamlı oranda daha az olduğunu göstermiştir. 5 yıllık izlemde de benzer bulgular elde edilmiştir.<sup>15</sup> Kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada, EDSS ve MRG temelinde klinik bulgular değerlendirildiğinde atak sayısında azalma 2 yılın sonunda bu çalışmaya benzer biçimde bulunmuştur.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda benzer bir hasta popülasyonuna, aynı endikasyonlarla interferon beta 1b sağaltımı uygulanmış ve sonuçları ile ilgili deneyimlerin paylaşılması amaçlanmıştır. Çalışmamız referans çalışmasına benzer biçimde interferon beta 1b'nin RRMS'teki etkinliğini belirgin bir biçimde göstermiştir. Atak sayısında, hastanede yatış süresinde ve steroid gereksiniminde belirgin

düşme saptandı. Bu düşme 5 yıllık izlemde 2 yıllık izleme göre biraz daha az olarak bulundu. Bu bulgu da IFNB Multiple Sclerosis Study Group'un çalışmasının 2 ve 5 yıllık sonuçları ile uyumludur.<sup>14, 15</sup> Atak sayısı, hastanede yatış süresi ve steroid gereksinimini temel alan bir başka interferon beta 1b sağaltım çalışmasında Bencsik ve arkadaşları interferon beta-1b ile 1 yıl süre ile sağaltılan 35 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında; atak sayısı, hastanede yatış süresi, ve steroid gereksinimini sağaltımdan önceki bir yılla karşılaştırmışlar ve atak sayısında sağaltım döneminde % 77'lik bir azalma saptamış, hastanede yatış süresinde ve steroid gereksiniminde sırasıyla % 84 ve % 78 azalma olduğunu göstermişlerdir. Yan etkilerle ilgili verileri Kanada-Amerika çalışmasına benzerdir.<sup>2</sup> Yaklaşık aynı sayıda ve klinik özelliklere sahip hastalarla yapılan bu çalışmada elde edilen veriler bizim sonuçlarımızla uyumludur ve daha uzun süreli izleme güçlü bir biçimde vurgulanmış olmaktadır. Oentrich ve arkadaşlarının 420 olguyu kapsayan ve iki yıllık izleme dayalı çalışmalarında iki yılın sonunda sağaltıma devam etmekte olan 241 hastanın % 75'inde etkinlik "iyi" ya da "çok iyi" olarak değerlendirilmiştir. Ataksız hasta sayısı ile ilgili veriler daha nesnel ölçütlerle değerlendirilmiş, % 39 bulunmuştur. Atak sıklığı yıllık 1.5'ten 2. yılın sonunda 0.7'ye düşmüş, 2 yılın sonunda atak sayısında sağaltım öncesi döneme göre % 41.2'lik bir azalma saptanmıştır.<sup>9</sup>

Interferon beta 1b'nin yan etki profili diğer interferonlara benzerlik gösterir. En sık rastlanan yan etkiler grip benzeri durumlar ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır.<sup>1, 2, 5, 7, 9, 10, 14, 15</sup> Bizim çalışmamızda da benzer bir profil ortaya çıkmıştır. En sık rastlanan yan etkilerden biri olan grip



benzeri durum (ateş, miyalji, titreme, terleme) tipik olarak enjeksiyonun uygulanmasından sonra saatler içinde ortaya çıkar ve birkaç ayda silinir.<sup>6</sup> Bu yan etkinin ortadan kaldırılması için enjeksiyon uygulaması öncesi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, asetaminofen hatta düşük doz steroid (10 mg prednizon) önerilirken <sup>6</sup> kimi yazarlar asetilsalisilik asid ya da asetaminofen, ibuprofen eklenmesinin <sup>16</sup>, hatta tek başına ibuprofenin <sup>12</sup> etkili olacağını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da grip benzeri belirtiler en sık rastlanan yan etki olarak bulunmuştur. Tüm hastalar asetaminofen profilaksisine alınmış ve tüm olgularda bu yan etkiye karşı ortalama 2 ay içinde tolerans gelişmiştir. Ayrıca enjeksiyonların günlük yaşamın daha az aktif dönemi olan akşam saatlerinde yapılması da tolerans gelişimine katkıda bulunmuştur. İnterferon beta 1b'nin MS'te etkin olduğunu gösteren referans çalışmasında enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık rastlanan yan etki olarak görülmüştür.<sup>14, 15</sup> Bu yan etki genellikle hastaların kendi kendilerine yaptıkları enjeksiyonlarda uygulama hatalarına bağlıdır: Aynı bölgeye ardarda yapılan enjeksiyonlar seyrek olarak deri nekrozuna kadar gidebilecek lokal yan etkilere neden olabilir.<sup>6</sup> Bu etkileri gidermeye yönelik çok sayıda öneri <sup>8, 16</sup> olmakla birlikte; hastalarımızın yarısından fazlasında görülen enjeksiyon yeri reaksiyonları hastaların enjeksiyonlarla ilgili olarak yeniden eğitilmeleri ile büyük oranda gerilemiştir. Ek olarak lokal buz uygulamaları ve 2 olguda topikal steroid kullanılması ile enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklık yakınması büyük oranda gerilemiştir. Hiçbir olguda lokal reaksiyonların en ileri düzeyi olan deri nekrozunun gelişmemesi, olasılıkla hastaların sağaltımın erken dönemlerinde sık kontrolüne ve böylece yanlış enjeksiyon uygulamalarının erken dönemde saptanmasına bağlıdır.

Multipl sklerozda interferon beta 1b sağaltımı ile depresyon arasındaki ilişki açık olarak ortaya konulamamıştır. Böyle bir bağlantının olabileceğine ilişkin ilk veriler interferon beta 1b'nin referans çalışmasında bildirilmiştir.<sup>15</sup> Depresif semptomlar ve suisid yüksek doz interferon beta 1b alan grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak suisidin MS hastalarında, normal popülasyona göre 7.5 kat daha sık gözlenen bir durum olduğu <sup>13</sup> ve

depresyonun hastalığın bağımsız bir değişkeni olarak algılanabileceği gerçeği gözardı edilmemelidir.<sup>4</sup> Depresyonla interferon beta 1b sağaltımı arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran Avrupa Sekonder Progresif MS çalışmasında sağaltımla depresyon ve suisid artışı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.<sup>3</sup> Ortaya çıkan depresyon da antidepresanlara belirgin bir biçimde yanıt vermektedir.<sup>16</sup> Bizim hasta grubumuzda 2 hastada sağaltımın ilk 6 ayında depresyon ortaya çıkmış; birinde selektif serotonin geri alım inhibitörü ile, diğer hastada ek olarak psikoterapi ile depresif belirtiler 4 ayda tamamen ortadan kalkmıştır. Bu iki olguda sağaltım öncesi dönemde de depresyon atakları olduğundan interferon sağaltımının etiyolojik yeri kuşkuyla karşılanmıştır. Avrupa Sekonder Progresif MS çalışmasının sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bizim hastalarımızda depresyon olasılıkla interferon beta-1b sağaltımından bağımsızdır.

İnterferon beta 1b sağaltımını uzun süre devam etmesi ile bir takım laboratuvar anormallikleri ortaya çıkabilir. Seyrek de olsa karaciğer işlevlerinde ılımlı bozulma ortaya çıkabilir ve otoimmün tiroid hastalığı gelişebilir.<sup>6</sup> İlimli anemi de seyrek olarak ortaya çıkabilir. Bizim olgularımızın ikisinde ılımlı bir karaciğer işlev bozukluğu saptanmıştır. Bu bozukluk ALT ve AST'de iki katına kadar yükselme şeklinde olmuş kısa sürede normal değerlere gerilemiştir.

Tüm bu yan etkilerin, özellikle grip benzeri tablonun uygulamanın ilk haftalarında yoğunlaşmış olması hem literatürle uyumludur <sup>5</sup> hem de zamanla toleransın geliştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; interferon beta 1b'ye ilişkin klinik deneyimlerin paylaşıldığı çalışmalar içinde en uzun süreli olan ve klinik etkinlik ile ilgili parametrelerin geniş bir biçimde ele alındığı çalışmamızda; interferon beta 1b'nin 5 yıllık sağaltımın sonunda etkin bir biçimde atak sayısını azalttığı, hastanede yatış süresi ve metil prednizolon gereksinimini azalttığı saptanmıştır. Sağaltımı bırakmayı gerektirecek yan etkiler gözlenmemiş olması ile birleştirildiğinde interferon beta 1b'nin etkin ve tolere edilebilir bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKLAR:**

1. Bayas A, Rieckmann P. Managing of adverse effect of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2000;22(2):149-159.
2. Bencsik K, Rajda C, Klivenyi P, Jardanhazy T, Torok M, Vecsei. *Orv Hetil* 1999;140 (14): 763-6.
3. European Study Group on Interferon  $\beta$  1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon b-1b treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1491-1497.
4. Goodin DS, and the Northern California MS Study Group. Survey of multiple sclerosis in Northern California. *Mult Scler* 1999;5: 78-88.
5. Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. *Mult Scler* 2000;6(5):349-54.
6. Johnson KP, Calabresi PA. Interferon b-1b: prophylactic therapy in multiple sclerosis; In: Cook SD, ed. *Handbook of Multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2001, pp 503-518.
7. Koch-Henricksen, Soelberg Sørensen P, Danish Multiple Sclerosis Group. The Danish National Project of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6(3):172-5.
8. Lublin Fd, Whitaker JN, Eidelman BH, et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis. Report of an consensus conference. *Neurology* 1996;46:12-18.
9. Oentrich W, Dose T, Friedmann D, Haupts M, Haller P, Hartung HP, Walther EU, König N, Schroder G, Sturzebecher CS. Interferon beta-1b (Betaferon) therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings of a prospective, multi-center study of disease progression. *Nervenarzt* 2001;72(4):286-92.
10. Özakbaş S, İdiman E, Çakmakçı H, Kovanlıkaya İ. Betaferon Klinik ve MRG sonuçları
11. Paty DW, Li DKB; the UCB MS/MRI Study Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis, analysis results of a multi-center, randomised, double-blind placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-667.
12. Rice GPA, Ebers GC, Lublin FD, Knobler RL. Ibuprofen treatment versus gradual induction of interferon b-1b in patients with MS. *Neurology* 1999;52:1893-1895.
13. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991;41:1193-1196.
14. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
15. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and UBC MS/MRI Analysis Group. Interferon beta 1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcomes of the randomised controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
16. Walter EU, Hohlfeld R. Multiple sklerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53:1922-1627.