

ASPECTE PRIVIND COSTURILE ECONOMICE ALE SCLEROZEI MULTIPLE

Carmen-Adella Sîrbu

Spitalul Clinic de Urgență Militar Central-Neurologie-București

REZUMAT

Tratamentul sclerozei multiple s-a modificat substanțial în ultima decadă ca urmare a introducerii medicamentelor imunomodulatoare. Acestea sunt mult mai scumpe, costul pentru un pacient fiind estimat la 8-12.000 de dolari pe an. Astfel, o parte din costurile totale reprezentate de medicamentele utilizate în terapia bolii vor crește față de cele din anii '90 (2-5%). Studiile privind costurile economice ale MS efectuate în țări europene demonstrează că tratamentul medical reprezintă totuși o mică parte din costurile totale. Datele despre SM sunt tot mai numeroase și ca atare criteriile patologice și terapeutice au fost modificate. Diagnosticul se pune mai precoce, crescând numărul pacienților eligibili pentru tratament și implicit costurile. De aceea interesul pentru evaluarea costurilor economice ale sclerozei multiple a crescut.

Cuvinte cheie: costuri, scleroză multiplă, tratament

ABSTRACT

Treatment of multiple sclerosis (MS) has changed substantially during the past decade, as new biological disease-modifying treatments have been introduced. The new treatments come at a high cost, between \$ 8-12,000 per patient and year. Consequently, it must be expected that the part of total costs represented by drugs has increased, from essentially a very minor part in the 90s (2-5%) to a much larger proportion. The study on the cost of MS performed in several European countries demonstrated that medical treatment constitutes only a small part of the total cost of MS. The knowledge of MS has improved, pathological and therapeutic criteria have been modified. The diagnosis often occurs earlier, increasing the patient population that is eligible for treatment, increasing treatment costs. As a consequence, the interest in economic evaluation of MS has intensified.

Key words: costs, multiple sclerosis, treatment

GENERALITĂȚI

Ca orice servicii, cele de sănătate au un cost și un rezultat. Pentru a putea aprecia eficiența lor trebuie măsurate atât costurile, cât și rezultatele produse. Aceasta se numește **evaluare economică**. Evaluarea economică se referă atât la serviciile diagnostice, cât și la cele terapeutice și de prevenire. Tehnicile de evaluare folosite în prezent sunt: analiza cost-eficacitate, analiza cost-beneficiu, analiza cost-utilitate. Analiza **cost-eficacitate** raportează costurile serviciilor la eficacitatea acestora măsurată în termeni de eveniment (ani de supraviețuire, grad de recuperare, etc.). Comparațiile sunt greu de făcut, mai ales când este vorba de proceduri terapeutice diferite pentru același tip de afecțiune. **Analiza cost-eficiență** compară beneficiile obținute cu un nou tratament prin diferența între costurile suplimentare prin introducerea lui și reducerea altor resurse. Aceste analize stau la baza implementării noilor strategii terapeutice. Analiza **cost-beneficiu** compară mai bine intervențiile din domenii diferite ale serviciilor medico-sanitare, pentru că atât costurile, cât și rezultatele se exprimă în bani. Fezabilitatea metodei este însă redusă din cauza numărului restrâns de produse

ale serviciilor medico-sanitare care se pot transforma în bani. Începuturile tehnicilor de analiză **cost-utilitate** au reprezentat o evoluție în abordarea economică a serviciilor de sănătate. Ea a generat multe controverse, mai ales în domeniul etic, pentru că, în principiu, aceasta permite societății să aleagă, dintre serviciile medico-sanitare pe care le oferă, pe cele care se dovedesc a avea un impact mai mare asupra duratei medii de viață ajustată în funcție de calitatea vieții membrilor acesteia. Esența metodei constă în măsurarea rezultatelor serviciilor medico-sanitare ca utilitate, adică, exprimându-le în ani de viață câștigați și ponderându-i pe aceștia cu un indicator ce reprezintă valoarea subiectivă a respectivelor ani la nivel social. Valoarea ia în considerare vârsta la care acești ani se adaugă vieții, precum și nivelul de recuperare funcțională a individului, care beneficiază de un anumit serviciu medical. Rezultă că acești ani de viață ajustați calitativ (QALY), raportați la costurile serviciilor care îi produc, permit compararea între diferite servicii medico-sanitare din punctul de vedere al eficienței economice. Raportând fiecare beneficiu la costul pe care-l implică, devine posibil ca două intervenții, deși în domenii foarte diferite, să poată fi comparate. Institutul

britanic NICE consideră că o valoare de 30.000 lire sterline pe QALY constituie o limită acceptabilă pentru utilizarea unor noi tratamente.

DATE ACTUALE PRIVIND COSTURILE ECONOMICE ALE SCLEROZEI MULTIPLE

Pentru a aprecia mai exact dimensiunile problemei se impune a face câteva referiri asupra prevalenței și incidenței sclerozei multiple. **Prevalența** reprezintă numărul total de bolnavi prezenți într-o populație considerată la un moment dat. Se apreciază că la nivelul anului 2004 în Europa erau 380.000 cazuri de SM, din totalul de 127 milioane cazuri boli neurologice și psihiatrice, ocupând penultimul loc ca prevalență, dar al 2-lea loc în privința costurilor pe pacient. Conform informațiilor prevalența pentru **Europa** este:

- Malta 0-34/100.000,
- Cipru, Estonia, Franța, Grecia, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania, Polonia, Portugalia, Spania, 35-69/100.000
- Austria, Belgia, Cehia, Germania, Italia, Norvegia, Slovenia, Olanda, 70-104/100.000
- Danemarca, Irlanda, Elveția, Marea Britanie 105-139/100.000
- Finlanda, Suedia 140/100.000

Se observă că prevalența este mai mare în țările nordice, unde este o mai mare acuratețe în supravegherea epidemiologică și înregistrarea datelor în registrele naționale. De asemenea, prevalența diferă și în interiorul unor țări precum Italia, Marea Britanie sau Norvegia, din cauza interacțiunii factorilor de mediu cu susceptibilitatea genetică individuală. Prevalența medie în Europa este de 79 cazuri la 100.000 locuitori.

Prevalența în funcție de severitatea bolii reiese din datele furnizate de Austria, Belgia, Cipru, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Slovenia, Spania și este de 57%, 22% și 21% pentru cazurile ușoare, medii și respectiv severe (scor EDSS 0.5-3.5 = cazuri ușoare cu mobilitate conservată și semne neurologice minime, 4,0-6,5 = cazuri moderate cu afectare motorie ce necesită asistență constantă, bilaterală, 7,0-9,5 = cazuri grave cu imobilizare la pat și dependență totală).

Prevalența pe grupe de vârstă:

- 0-17 ani: 2/100.000, F/B = 1,5
- 18-34: 64/100.000, F/B = 2,0
- 35-49: 161/100.000, F/B = 2,1
- 50-64: 142/100.000, F/B = 1,7
- 65-74: 87/100.000, F/B = 1,6
- >75: 44/100.000 F/B = 1,6

Pentru toate țările analizate (Belgia, Estonia, Finlanda, Grecia, Irlanda, Italia, Malta, Norvegia, Polonia, Spania, Suedia, Elveția, Marea Britanie) prevalența cea mai mare s-a înregistrat la grupa de vârstă între 35-64 ani, cu excepția Elveției, unde și grupa 65-74 a avut prevalență foarte mare.

Prevalența bolii în funcție de forma clinică este dificil de evaluat din cauza nedelimitării nete între forma SM progresivă cu recăderi și SM secundar progresivă. Totuși din datele prelucrate de la țările ce au oferit informații utile în această privință (Austria, Bulgaria, Cipru, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Norvegia, Serbia, Muntenegru, Spania, Suedia, Olanda, Turcia, Ucraina, Marea Britanie) distribuția medie a fost de 57% pentru SM-RR, 28% pentru SM-RP și SM-SP și 15% pentru SM-PP.

Incidența măsoară cazurile noi de SM. Incidența medie în Europa se estimează a fi de 4,2 cazuri la 100.000/an. Rata medie a incidenței este mai mare în Finlanda și Marea Britanie și mai mică în Grecia, Malta, Polonia, Ucraina (1).

Referindu-ne la costurile economice ale SM, putem spune că avantajele economice se conturează pe termen lung, caracteristică specifică în general bolilor cronice. Tratamentul SM își propune evitarea incapacității temporare survenită în urma puseelor și încetinirea progresiei către un handicap permanent. Se discută mult despre rolul noilor și costisitoarelor medicamente în tratamentul SM, în raport cu utilizarea eficientă a resurselor și procesul decizional. În cazul bolilor cronice cum este și SM, beneficiile pentru pacient și avantajele economice se conturează pe termen lung.

Consecințele economice sunt în principal pierderea precoce a capacității de muncă din cauza invalidării fizice, a fatigabilității (prezentă la 70% din pacienți), necesitatea spitalizării în timpul puseelor și necesitatea asistării pentru activitățile cotidiene. Introducerea noilor tratamente modificatoare ale cursului bolii cresc costurile directe, dar oferă un management mai bun al pacienților din punct de vedere medical. În ciuda multor studii efectuate înaintea și după introducerea acestor noi medicamente, costul real și implicațiile economice nu se cunosc cu exactitate.

Încercarea de a evalua costurile SM în Europa are la bază mai multe studii care au vizat acest aspect, dar care sunt heterogene în privința:

- tipului resurselor incluse,
- evaluării resurselor,
- tipului pacienților implicați,
- calității analizelor,

- diferențelor existente între țări în privința costurilor relative și absolute și a organizării serviciilor sociale și de îngrijire medicală (2).

Costurile directe medicale: sunt cele imputabile în mod direct patologiei, privind tratamentul bolii cât și profilaxia primară și secundară. Aici sunt incluse costurile referitoare la spitalizare, transport, îngrijiri. Se aproximează pentru anii 90 că 5-10% din costurile directe erau reprezentate de medicamente folosite în SM (3).

Costurile directe nonmedicale: se referă la prețul accesului la serviciile medicale, supravegherea copiilor pe timpul spitalizării părinților, sau al invalidității acestora, timpul vizitelor familiei pe perioada spitalizării pacientului, timpul asistenței menajere pe perioada de incapacitate a pacientului, nevoile necesare reamenajării locuinței pentru a suporta mai ușor handicapul, costurile materialelor necesare pentru pacient, altele decât medicamentele (orteze, scaun cu rotile, etc).

Costurile indirecte: sunt compuse în principal din pierderea productivității, a producției și a vieților omenești. Aprecierea productivității se face de exemplu prin cuantificarea orelor sau a zilelor de muncă pierdute din cauza bolii sau handicapului. O societate a cărei populație are o stare precară de sănătate, cu o mortalitate precoce (raportată la standardele actuale ale societăților dezvoltate), este una în care copiii încep să lucreze la vârste fragede, fără a acumula capital educativ, iar adulții nu fac economii și nu constituie baza acumulării de capital care ar crea o viitoare bogăție.

Costurile și beneficiile intangibile: se traduc prin pierderea stării de bine a pacienților și a anturajului din cauza bolii, deci sunt costuri umane, psihologice, greu cuantificabile.

Studiile economice pot fi descriptive sau evaluative. Cele descriptive evaluează toate costurile referitoare la boală într-un mediu dat. Ele reprezintă o radiografie a statusului la un moment dat și o bază de plecare în evaluarea unor schimbări cum ar fi introducerea unor noi terapii de exemplu.

Modelele pentru evaluarea economică în SM sunt diverse, cu rezultate diferite în funcție de datele utilizate. Ele folosesc pe de o parte datele despre evoluția naturală a bolii și rezultatele studiilor clinice. Progresia bolii este un bun exemplu. Deși intensitatea și frecvența puselelor influențează prognosticul bolii, nu sunt suficiente date pentru a estima riscul funcțional, așa cum ar fi necesar într-un model (4). Modul de selectare al pacienților poate duce la rezultate diferite. Cele mai multe modele folosesc pacienți cu forme de boală moderate sau foarte active. Pornind de la ipoteza că acești pacienți cu

forme foarte active de boală vor avea un potențial mai mare de ameliorare sub tratament, atât pe termen scurt prin reducerea puselelor cât și pe termen lung prin întârzierea invalidării motorii, evaluarea economică pe acest subgrup va fi mai cost-eficientă (5). Rezultatele diferă și în funcție de alegerea modului de evaluare, a măsurii (costul pe „ceva“ câștigat cu tratament). Majoritatea bolilor cronice afectează funcționalitatea organismului, dar produc și simptome diferite. Acestea pot fi prezente în momente diferite ale evoluției bolii, putând fi tranzitorii sau persistente, ciclice sau neregulate ca și apariție. Cum se poate exprima statusul unui pacient suferind de SM la un moment dat ținând cont atât de simptome cât și de progresia bolii!?

Calitatea vieții conform OMS reprezintă percepția indivizilor asupra vieții lor în contextul cultural și al sistemului de valori în care trăiește, raportată la speranțele, standardele și interesele lor. Calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (**Health Related Quality of Life**) poate fi măsurată prin metode psihometrice sau economice. Măsurarea calității vieții printr-o abordare psihometrică presupune asocierea unei valori numerice calitative stării de sănătate. Un astfel de instrument trebuie să fie valid, fiabil și sensibil. Pentru măsurarea calității vieții există instrumente generice și specifice. Rezultatele unei strategii terapeutice pot fi descrise ținând cont de mai multe dimensiuni: economic, eficacitate terapeutică, impact asupra calității vieții.

Scorul EDSS este considerat un bun instrument de măsură pentru progresia bolii în astfel de modele, având avantajul utilizării de rutină în toate studiile despre SM și, pe de altă parte, este cel mai puternic predictor al costurilor, dominând alte variabile precum vârsta, tipul clinic al bolii sau durata ei.

Autoritățile din lumea întreagă preferă QALY (quality-adjusted life-year) ca unitate de măsură indiferent de boală sau tratament utilizat, fiind cea mai eficientă pentru evaluarea economică, propunând o agregare între un criteriu de eficacitate – numărul de ani de viață câștigați și un criteriu ce măsoară calitatea vieții pe parcursul acestor ani trăiți.

Concluziile privitoare la costurile economice ale SM, valabile indiferent de studiul efectuat, de metodele utilizate în estimarea lor existente până în prezent sunt:

- Costurile dominante pentru SM sunt cele referitoare la costurile din afara sistemului de îngrijiri medicale (scăderea productivității, pensionarea precoce), la care se adaugă costurile nonmedicale și informale.
- Costurile indirecte sunt predominante pentru pacienții cu invaliditate ușoară, permanentă,

iar costurile directe sunt reduse (corelate cu scoruri mici EDSS). Bărbații „costă” mai mult decât femeile, printr-o productivitate mai mare a lor, cu o implicare mai mare în procesul muncii, având salarii mai mari și lucrând mai mult „full time” decât „part time”. Costurile cresc odată cu progresia bolii și accentuarea handicapului. Mai multe studii au arătat cu ajutorul analizelor de regresie binară că durata bolii, vârsta, severitatea bolii se corelează pozitiv cu capacitatea de muncă și consumul de resurse (6). Scorul EDSS se corelează semnificativ cu costurile. Astfel, costul pentru pacienții cu boală severă, caracterizați de un scor EDSS ≥ 7 este de 4-5 ori mai ridicat decât cel pentru pacienții cu invaliditate mai mică, cu scor EDSS ≤ 3.5 .

- 40-50% din costurile de îngrijire medicală sunt consumate de pacienții spitalizați; din aceste costuri medicația reprezintă 5-10%, dar să nu uităm că majoritatea studiilor sunt făcute spre sfârșitul anilor '90. Astfel, procentul crește odată cu introducerea DMT. Astfel în 2004 în SUA medicamentele reprezentau peste 20% din costurile totale.
- Costurile sunt în general mai mari pentru pacienții cu forme secundar progresive decât pentru cei cu forma recurent remisivă. Totuși, conversia de la forma RR la SP nu se poate defini clar în timp, putând apare la scoruri EDSS diferite, de la 1 la 6, cu o medie de 3. De aceea pentru scorurile între 3 și 5 vom avea ambele forme de boală. Și de aceea ar fi nesemnificativă diferența de costuri între cele 2 forme de boală pentru același scor EDSS, în absența puseelor.
- Estimarea costurilor intangibile se abordează în mică măsură în studiile dedicate costurilor SM, deoarece nu există încă o metodologie unanim acceptată pentru calcularea acestora. În analizele cost-eficiență ele sunt încorporate automat în măsurarea QALY. Se estimează ca aceste costuri intangibile reprezintă 1/4-1/3 din costurile totale.
- La nivel european, costul mediu anual pe pacient a fost estimat la nivelul anului 2004, folosindu-se indexul de prețuri al consumatorilor, paritatea puterii de cumpărare (PPP = purchasing power parity) și indicatori macro-economiци pentru țările care nu au furnizat datele necesare. Media costurilor anuale pe caz de SM este de 23.695 euro. Numai tumorile cerebrale care au și cea mai mică prevalență au cele mai mari costuri. Costul total

al SM în Europa a fost estimat pentru 2004 la 8.769 milioane euro în timp ce costul afecțiunilor creierului a fost de 386 bilioane dolari SUA (7). În SUA costurile totale, directe și indirecte pentru un pacient cu SM/an sunt estimate la 50.000 euro sau 62.000 dolari SUA. Jumătate din costurile directe sunt atribuite pacienților celor mai afectați de boală, care reprezintă 17% dintre toți cei diagnosticați (8).

- Deși SM nu are o prevalență mare comparativ cu celelalte boli neurologice (se află pe penultimul loc), are costuri foarte ridicate. Se apreciază că pe termen scurt costurile cresc și mai mult odată cu introducerea DMT care sunt foarte scumpe, dar pe termen lung vor fi compensate prin reducerea exacerbarilor și prin încetinirea progresiei bolii și a handicapului funcțional.

STRATEGII PRIVIND MANAGEMENTUL OPTIM AL SM ÎN VEDEREA REDUCERII COSTURILOR

Deși așa cum am mai afirmat nu există tratament curativ pentru SM, noile tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) pot influența cursul ei, diminuând activitatea și încetinind progresia. Totuși unii pacienți tratați continuă să se deterioreze. De aceea neurologul curant trebuie să cuantifice răspunsul individual la tratament. Se propune un **model analog** elaborat de grupul de lucru canadian condus de Freedman pentru managementul optim al pacienților cu SM.

Recăderile clinice (exacerbarile sau puseele) reprezintă caracteristica dominantă a formelor SMRR, dar se întâlnesc și la pacienții cu SMSP. Un puseu este definit conform criteriilor McDonald din 2001 ca „un episod de deficit neurologic care să persiste peste 24 ore și să fie cauzat de o leziune demielinizantă și inflamatorie”. Trebuie diferențiate de pseudopusee determinate de creșterea temperaturii sau infecții. Chiar și paroxismele repetate mai mult de 24 ore precum spasmele tonice sau nevralgia trigeminală pot constitui un puseu. Întrebările care se ridică privind tratamentul puseelor sunt: dacă acesta grăbește remisiunea, favorizează revenirea la statusul anterior, fără sechele, influențează progresia bolii și care este atitudinea în cazul gravidelor. Corticoterapia este alegerea de primă linie în tratarea puseelor, grăbind recuperarea funcțională a pacienților prin scăderea duratei și severității puseului și numărul de leziuni active evidențiate prin RM. Grupul de experți al EFNS a ajuns la următoarele concluzii publicate în 2005 (11):

- Metilprednisolonul (MP) i.v. sau per os în doze de min. 500 mg/zi, timp de 5 zile, poate fi considerat pentru tratamentul puseelor (recomandare de nivel A)
- Tratamentul cu MP i.v. 1 g/zi pentru 3 zile, poate fi considerat ca alternativă de tratament.
- Tratamentul cu MP 1 g/zi, 3 zile urmat de administrare orală cu reducerea dozelor poate fi considerat pentru tratamentul nevritei optice (nivel B)
- Nu există diferențe majore între MP administrat iv sau per os, în privința efectelor adverse și a eficacității (dar numărul de pacienți incluși în astfel de studii este destul de mic). Totuși administrarea prelungită per os se poate asocia cu mai multe reacții adverse.
- Sunt necesare studii viitoare randomizate care să lămurească tipul de corticoid, doza optimă a acestuia și dacă e necesară continuarea corticoterapiei după adm. în bolus, cu reducerea dozei progresiv.
- Tratamentul cu MP este mai eficient la pacienții cu un grad ridicat de activitate a bolii, evidențiat clinic, imagistic și prin determinări ale LCR (creșterea MBP) (nivel C).
- Puseele care nu răspund la tratamentul cu MP în dozele indicate, pot fi tratate cu doze mai mari până la 2 g/zi, timp de 5 zile (nivel C).
- Pacienții cu demielinizări inflamatorii, incluzând pacienții cu SM, ce nu au răspuns la MP, beneficiază de schimburi plasmatice, dar se pare că numai 1/3 din ei răspund. Acest tratament ar trebui rezervat pentru pacienții cu pusee severe (nivel B).
- Pacienții ar trebui să fie integrați într-un program de reabilitare după tratarea puseului, ceea ce ar îmbunătăți recuperarea (nivel B).
- Nu există date suficiente care să ateste folosirea IG i.v. ca monoterapie în pusee. Tratamentul cu IG i.v. ca terapie de asociere la tratamentul cu MP al puseului, sau ca monoterapie pentru nevrita optică nu este eficient (recomandare nivel A).
- Natalizumabul nu este eficient ca monoterapie în tratarea puseului.

Treisprezece experți mondiali în domeniul SM au pus bazele unei abordări optime în **tratamentul SM cu recăderi** (12):

1. Candiții pentru inițierea terapiei cu DMT ar trebui să îndeplinească noile criterii McDonald pentru SM care cresc sensibilitatea și specificitatea diagn. Acest grup de lucru este de acord totuși că unii pacienți care nu îndeplinesc în totalitate criteriile McDonalds să fie considerați pentru tratamentul cu

DMT, referindu-se în special la pacienții cu CIS. Studiile au arătat că inițierea precoce a DMT în aceste cazuri cu CIS asigură un beneficiu pe termen lung în întârzierea progresului bolii și conversia către SM clinic definită.

2. Se cunosc anumiți factori asociați cu un prognostic prost pe termen lung (debut > 40 ani, simptome motorii, cerebeloase, sfincteriene sau polifocale la debut, pusee frecvente la începutul bolii, intervale mici între primele două pusee, remisiune incompletă, progresia rapidă a invalidității). Totuși absența lor nu implică o formă moderată de boală, cursul SM fiind imprezvizibil. Aprecierea cursului bolii ca benign este făcută de obicei retrospectiv.

3. Pentru moment, SM benignă nu poate fi prezizibilă. Termenul de benign se referă la forma de scleroză multiplă a pacienților care au un istoric lung de inactivitate clinică și imagistică. Experții sunt de acord că astfel de pacienți nu necesită inițierea tratamentului DMT. Ținând cont totuși că, așa cum am mai afirmat SM are o evoluție imprezvizibilă, acești pacienți trebuie monitorizați atent la intervale regulate pentru a detecta activarea bolii și a introduce DMT. În acest scop este util modelul analog introdus de Freedman și colab. (tabelul 1).

4. Tratamentul actual pentru SM este cel aprobat în urma studiilor clinice de fază III. Nu pot fi recomandate ca primă linie tratamentele experimentale sau „off-label”. Eficacitatea celor 3 DMT pentru SMRR (Interferon beta 1a, beta1b și glatiramer acetat) e suportată de dovezi de clasă I. De aceea ele sunt considerate tratamente de prima linie. Mitoxantronul este considerat medicament de a 2-a linie.

5. Toate medicamentele de primă linie pot fi considerate a fi utilizate după un prim eveniment demielinizant mai ales la pacienții cu risc mare de conversie către SM, conform consensului experților.

6. Optimizarea tratamentului se face pentru pacienții a căror boală continuă să fie activă în ciuda tratamentului DMT. Pentru a monitoriza rezultatele tratamentului este util același model analog canadian.

7. Intervalul minim necesar pentru a valida un medicament ca fiind eficient/ineficient este de 6-12 luni. O activitate măsurabilă apare după 3 luni la Interferonul beta și la 6 luni pentru glatiramer acetat. Schimbarea terapiei se poate face când apar reacții adverse importante. Într-un studiu de fază III, în SMRR, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse în primii 2 ani a fost de sub 5% pentru Interferon beta 1a, de 8,1% pentru Interferon beta 1b și de 8% pentru glatiramer acetat.

8. Majoritatea reacțiilor secundare ale DMT sunt ușoare, apar precoce în timpul terapiei și dispar în timp. Simptomele pseudogripale (cefalee, febră,

fatigabilitate, mialgii) apar în 50-60% din cazurile tratate cu IFN- β . Pot fi evitate prin medicamente de tipul acetaminofenului sau prin injectarea înainte de culcare. Pentru glatiramer acetat (GLAT) reacțiile sistemice apar în aproximativ 10% dintre cazuri și constau în dureri precordiale, palpitații, anxietate, eritem. Sunt în general tranzitorii, autolimitante și nu necesită tratament specific. Reacțiile adverse locale sunt frecvente pentru pacienții tratați cu IFN- β și GLAT, ele putând fi reduse printr-o tehnică de autoinjectare corectă și prin dispozitive speciale de administrare. Reacțiile locale importante precum necrozele cutanate sunt rare, apărând rar de mai multe ori la același pacient și de obicei nu impun oprirea tratamentului. În schimb, lipoatrofia după injectarea GLAT este relativ frecventă, ireversibilă, impunând schimbarea locului de administrare sau oprirea tratamentului. Tratamentul cu GLAT se asociază mai frecvent cu reacții alergice. Reducerea reacțiilor adverse (RA) se poate realiza prin diverse tactici în administrarea medicamentelor. Astfel pentru pacienții care necesită doze mari de IFN- β dozele se cresc gradual timp de o lună. Dacă la un moment dat apare o intoleranță, se reduc dozele pentru o scurtă perioadă de timp, apoi se reîncepe titrarea spre doze mai mari. Experții consideră că titrarea se poate face pe o durată de 3 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu s-a acomodat cu dozele mari indicate de IFN- β , acestea se vor reduce la doza mică recomandată de experți și dacă intoleranța persistă, se poate administra GLAT, deși nu

există dovezi care să ateste această conversie. RA se pot dezvolta însă pe parcursul tratamentului. Astfel, enzimele hepatice pot crește de câteva ori față de normal mai ales în cazul tratamentului cu IFN- β . Experții recomandă ca în cazul creșterilor de gradul 1 (sub 2,5 ori față de normal), să nu se ia măsuri speciale deoarece acestea sunt asimptomatice și se remit spontan în timp. În schimb, pentru creșteri mai importante, de gradul 2 (între 2,5-5 ori față de normal) și gradul 3 (peste 5 ori normalul) este necesară reducerea dozelor și după normalizarea enzimelor, creșterea dozelor treptat. După unii autori întreruperea tratamentului cu IFN- β din cauza reacțiilor hepatice are loc la 0,4% dintre pacienții tratați. Se recomandă ca pacienții cu efecte intolerabile la IFN- β și GLAT să nu fie trecuți pe Mitoxantrone din cauza toxicității ridicate a acestuia.

9. DMT se folosesc ca primă linie de tratament în SMRR datorită unui profil risc/beneficiu favorabil, comparative cu imunosupresoarele. Ținând seama de efectele adverse ale Mitoxantronului (cardiotoxicitate, infertilitate), acesta se va administra numai pentru formele agresive de boală ce nu răspund la DMT.

10. Beneficiul unui tratament se apreciază prin parametrii clinici (numărul de pusee sau lipsa de progresie a bolii). Nu sunt studii care să compare între ele DMT și ca atare nu se pot ierarhiza în ordinea eficienței. Studiile „head-to-head“ sunt rare și comparațiile se fac de obicei prin obiectivele finale urmărite (tabelul 1). Din analiza acestor date experții au concluzionat:

Tabelul 1

Rolul DMT în SMRR (criterii de evaluare: frecvența puseelor, progresia confirmată a bolii, modificări RMN) – Karussis D et al., for the International Working Group for Treatment Optimization in MS, 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 61–71.

	nr. pacienților	clasa studiului	reducerea frecvenței puseelor	reducerea incidenței leziunilor active vizibile la RMN	reducerea severității leziunilor vizibile la RMN	încetinirea evoluției bolii
IFN beta-1a (Rebif) ^a	560	I	□	□	□	Δ
IFN beta-1a (Avonex) ^a	301	I	Δ	Δ	ns	Δ
IFN beta-1b ^a	372	I	□	□	□	ns
Glatiramer acetat ^a	251	I	□	nr	nr	ns
Glatiramer acetat ^b	249	I	Δ	□	□	ns
Mitoxantron ^c	42	II/III	Δ	□	nr	Δ
Mitoxantron ^d	51	II/III	□	Δ	nr	Δ
Mitoxantron ^e	188	I/III	□	Δ	nr	Δ

*DMT – Disease-modifying drugs (medicamente modificatoare de boală)

□ – semnificativ ameliorat ($P < 0.01$); Δ – puțin ameliorat ($P = 0.01-0.05$); ns – neameliorat; nr – neconsemnat

Durata studiului: ^a2 ani; ^b9 luni; ^c6 luni; ^d1 an

Informațiile furnizate de studiile clinice sunt clasificate conform unei scheme de evaluare, în care „I“ reprezintă cel mai ridicat nivel de evaluare (studiu prospectiv, randomizat, controlat, simplu-orb), iar „IV“ cel mai scăzut nivel de evaluare (studii necontrolate, bazate pe cazuri clinice raportate sau pe opinii ale experților).

- Dacă nu apare răspuns la dozele mici de IFN- β , se va trece la protocolul cu doze mari și frecvență mare de administrare de IFN- β . Studiile care sunt acum în desfășurare vor aduce informații despre eficacitatea comparată a IFN- β și GLAT.
- Pacienții care nu răspund la tratamentul cu GLAT pot fi tratați cu IFN- β .

11. Înainte de a trece la imunosupresor, se va încerca eficientizarea tratamentului prin creșterea dozele de IFN- β .

12. Deși nu există trialuri care să urmărească tratamentul cu DMT mai mult de 5 ani, s-a demonstrat că răspunsul la DMT este susținut.

13. SMRR și SMSP trebuie considerate ca un continuum al aceleiași boli, iar decizia de schimbare a tratamentului e indicat să se facă în funcție de progresia bolii sau pusee și nu de tipul bolii.

14. Răspunsul suboptimal la terapia imunosupresivă implică renunțarea la aceasta și trecerea la terapii experimentale în centre specializate în SM.

15. Combinațiile terapeutice sunt considerate terapii experimentale, ele nefiind aprobate până în prezent. Există un număr de medicamente care ar putea fi benefice în SM, dar pentru care există dovezi de clasă II sau III, precum tratamentul cronic cu steroizi, azatioprina, ciclofosfamida, plasmafereza și Ig i.v., precum și combinațiile terapeutice. Acestea sunt formal neaprobat și pot fi luate în considerare numai în cazul eșecului celor de primă linie.

16. Fiecare caz trebuie individualizat, decizia privind când și cum vom trata pacientul luându-se după informarea pacientului asupra opțiunilor existente. De asemenea pacientul va fi implicat și în cazul deciziei de modificare a terapiei. În primul rând va trebui decis de care doză de IFN- β are nevoie pacientul, sau dacă are nevoie de GLAT. Pacienții cu răspuns suboptimal la doze mici de IFN- β după 6-12 luni de tratament vor fi trecuți pe doze mari. Pacienții cu răspuns suboptimal la GLAT vor fi trecuți pe IFN- β . Dacă există răspuns suboptimal la doze mari de IFN- β , atunci vor fi trecuți pe Mitoxantron, ideal sub îndrumarea unui medic dintr-un centru specializat. În cazul eșecului la imunosupresor, vor fi supravegheați în centre specializate pentru administrarea unor terapii experimentale, neaprobat.

Un grup de experți în SM au elaborat cu ocazia Congresului Societății Germane de Neurologie ținut în septembrie 2005 la Wiesbaden, un ghid de abordare practică a SM, pe baza datelor acumulate până la momentul respectiv în legătură cu această afecțiune. Am selectat câteva recomandări pe baza cărora

s-ar putea realiza un management optim al pacienților cu SM (13):

- **Diseminarea în timp** poate fi dovedită în următoarele 30 zile prin apariția unei noi leziuni în T2 la examinarea RM, deși nu este practic și cu atât mai puțin economic să repetăm RM cerebral în prima lună de la instalarea primului simptom clinic. Foarte important este ca examinarea să se efectueze la același aparat, cu același program, același examinator, pentru a înlătura rezultatele fals pozitive sau fals negative. Contează mult și puterea aparatului, cu cât aceasta este mai mare, cu atât posibilitatea de a detecta leziunile este mai mare. De altfel există un ghid practic de diagnostic imagistic în SM elaborat în cadrul ghidurilor de diagnostic și tratament în neurologie, pe baza experienței internaționale și adaptat la realitățile țării noastre (15,16).
- **Leziune spinală** poate substitui o leziune infratentorială.
- Pentru formele primar progresive de SM nu este obligatorie **examinarea lichidului cefalorahidian (LCR)**, modificările nefiind specifice bolii. În schimb se recomandă examinarea lui de rutină în cazul SM clinic suspecte pentru susținerea diagnosticului și efectuarea diagnosticului diferențial.
- Nu există un **protocol unanim acceptat pentru diagnosticul diferențial**, acesta făcându-se individualizat în funcție de semnele și simptomele pacientului.
- Numărul de leziuni RM la primul episod clinic este marker de prognostic. Se apreciază că 85% din pacienții cu **CIS** și fără tratament vor dezvolta SM clinic definită în următorii 2 ani. Întrebarea practică este care dintre pacienți trebuie tratați imediat și ce consecințe decurg în cazul întârzierii tratamentului. Inițierea precoce a acestuia în CIS are argumente pro și contra. Argumentele pro constau în: întârzierea dezvoltării formei clinice definite de SM așa cum o dovedesc studiile clinice, apariția atingerii axonale precoce în evoluția bolii, puseele care determină simptome reziduale, leziunile RM care sunt mai exprimate decât clinica. Argumentele contra ar fi: inexistența unui diagnostic definit, tratamentul nu este necesar întotdeauna (formele benigne de SM) și nu oprește evoluția bolii, beneficiul pe termen lung nu este dovedit, pacientul poate avea efecte adverse ale medicației, scăzând complianța mai ales la debutul bolii când pacienții sunt asimptomatici. Decizia se face individual ținând cont de gravitatea primului

puseu, de numărul de leziuni evidențiate de RM, de opinia pacientului, de experiența personală, de datele privind evoluția naturală a bolii și trialurile clinice privind riscul individual al pacientului. Dacă decizia este dificilă se poate apela la un centru specializat sau la un medic cu experiență mai mare.

- Pentru a identifica **pacienții care nu răspund la tratament**, DMT trebuie administrate pe o perioadă de cel puțin 6 luni, bineînțeles dacă nu apar alte evenimente ce ar impune oprirea lui mai repede (intoleranță, deteriorare rapidă). Pentru a evalua eficacitatea tratamentului și bineînțeles pentru un management optim al pacienților se recomandă ca aceștia să fie evaluați la fiecare 3 luni în primul an de tratament și apoi din 6 în 6 luni dacă sunt stabili. Aprecierea eficacității tratamentului se face pe baza progresiei bolii, a numărului de pusee și pe plan secundar pe baza datelor imagistice. Cea mai mare experiență în acest sens o are grupul canadian condus de Freedman, care propune și un algoritm de schimbare a tratamentului când situația o impune (14).
- Nu sunt deocamdată date certe cu privire la **terapia de asociere** în cazul unui răspuns inadecvat la un tratament imunomodulator dat. Teoretic există mai multe posibilități de combinații terapeutice care vizează azatioprina, imunoglobulinele i.v., statinele, steroizii, ciclofosfamida, natalizumab, dar din rațiuni de siguranță a pacientului, trebuie privite cu circumspecție până la apariția unor date concrete având la bază rezultatele unor studii clinice.
- În privința **formelor agresive** de SM se va utiliza **Mitoxantronul** conform ghidurilor actuale până la 100 mg/m² din cauza toxi-

cității acumulate în timp. Dacă pacientul se stabilizează avem 3 opțiuni: fie reducem dozele astfel încât pacientul va beneficia un timp mai îndelungat de această terapie, fie creștem intervalele de administrare, fie pentru formele recurent remisive putem încerca tratarea cu interferon beta sau glatiramer acetat. Totuși, nu există date în acest sens și nici nu se cunoaște cât poate beneficia pacientul în timp de efectele mitoxantronului după oprirea lui.

- **Puseele majore** care nu răspund la administrarea de steroizi i.v. vor fi tratate prin schimb plasmatic, cu condiția ca acesta să fie inițiat cât mai precoce de la debutul puseului și nu mai târziu de 6 săptămâni.
- La pacientele în perioada fertilă care doresc o **sarcină**, acestea trebuie informate cu privire la riscul de amenoree secundară și infertilitate asociat cu Mitoxantrone și Ciclofosamidă. În general, tratamentul imunomodulator trebuie oprit cu 6 luni înaintea concepției. Date recente sugerează că expunerea fătului in utero la interferon beta se asociază cu o frecvență mai mare a avorturilor și a greutății reduse la naștere. Dacă pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului, îl va opri imediat ce află că este gravidă. Pe perioada lactației nu se vor administra medicamente imunomodulatoare de tipul interferonilor beta sau glatiramerului acetat. Totuși riscul de pusee în postpartum este mare și teoretic există 2 opțiuni pentru prevenirea lor: steroizi administrați lunar în doză mare sau Ig i.v., deși nu sunt date suficiente în acest sens. Un puseu în postpartum se tratează cu steroizi în doză mare. Pe perioada tratamentului se suspendă alăptatul și se reia imediat după încetarea tratamentului puseului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Kobelt G, Pugliatti M** – Cost of multiple sclerosis in Europe, *European Journal of Neurology* 2005, 12(suppl.1):63-67.
2. **Kobelt G** – Economic evidence in multiple sclerosis: A review. *Eur J Health Econ* 2004; 5: 54–62
3. **Kobelt G, Lindgren P, Parkin D, Jönsson B** – Costs and quality of life in MS. A cross-sectional observational study in the United Kingdom. Stockholm: *Stockholm School of Economics* (EFI Report 399), 2000. Available at: <http://swopec.hhs.se/hastef/abs/hastef0398.htm>
4. **Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P** – Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–782.
5. **Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K et al** – Cost Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies Study Group. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiplesclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326: 522
6. **Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B** – Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neural* 2001; 8: 27–35.
7. **Kobelt G, Jonsson L, Fredrikson, S** – Cost-utility of interferon beta 1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 50–59.
8. **Kobelt G, Berg J, Atherley D, Hadjimichael O, Jönsson B** – Cost and quality of life in multiple sclerosis. A cross-sectional study in the USA. Stockholm: Stockholm School of Economics; *EFI Research Report* 594, 2005.
9. **Kobelt G** – Health economic issues in MS, 2006, *The International MS Journal*, vol 13, nr. 1, 17-26
10. **Kesselring J, Beer S** – Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis, *Lancet Neurol* 2005; 4: 643-52.

11. **Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al** – EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses, *European Journal of Neurology* 2005, 12:939-946
12. **Karussis D., Biermann LD, Bohlega S, Boiko A. Chofflon M., Fazekas F., Freedman M., Gebeilz S., Gouider R., Havrdova E., Jakab G., Karabudak R., Miller A** – for the International Working Group for Treatment Optimization in MS, A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting, 2006 *EFNS European Journal of Neurology* 13, 61–71.
13. **Stangel M, Gold R, Gass A, Haas J, Jung S, Elias W, Zettl UK** – Current issue in immunomodulatory treatment of multiple sclerosis, a practical approach, *J Neurol* 2006, 253(supl 1):32-36
14. **Freedman MS, Partz DG, Grand Maison F, Mzles ML, Partz DW, Selchen DH** – Canadian MS Working Group 2004, Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 31:157-168.
15. **Băjenaru O., Popescu CD, Tiu C, Marinescu D, Iana Gh** – Ghid de diagnostic și tratament pentru scleroza multiplă, *Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie*, București, ed. Amaltea 2004
16. **Iana G, Pavel A** – Ghid practic de diagnostic imagistic în SM *Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie*, București, ed. Amaltea 2004