

CORELAȚII CLINICO-PARACLINICE ALE EFECTELOR TERAPIEI CU INTERFERON BETA-1B ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

Irene Davidescu

UMF Carol Davila, Spitalul Clinic Colentina, București

REZUMAT

Prezentăm rezultatele terapiei cu interferon beta-1b la un lot de 38 de pacienți tratați timp de 3 ani, având o vârstă medie de 32,61 ani și o vechime medie a bolii la inițierea terapiei de 3,68 ani, cu EDSS inițial de 2,31 și o rată medie inițială a puseelor de 4 pe an. Evoluția clinică per ansamblu a fost favorabilă la peste 75% dintre pacienți. După cum era de așteptat, evoluția cea mai bună au avut-o pacienții cu vârstă medie inițială mai mică și scor EDSS inițial sub 3,0 la inițierea terapiei. Efectele adverse pe calea hematologică au fost minore și nu au determinat întreruperea terapiei. Aspectele imagistice au arătat ameliorări mai puțin nete comparativ cu evoluția clinică cuantificată prin scorul EDSS.

ABSTRACT

We present the results of therapy with interferon beta-1b in a lot of 38 patients with multiple sclerosis, treated during 3 years, having a mean age of 32.61 years and a mean time of evolution of the disease of 3.68 years at the beginning of the treatment, with a mean EDSS score of 2.31 and a mean number of relapses of 4/year. The clinical outcome was favorable for more than 75% of the patients. The best evolution was, as expected in patients with a lower age and EDSS score at the initiation of therapy. The haemathological adverse events were not very important and didn't cause the drug interruption. The imagistic aspects showed lesser improvement comparatively with the clinical assessment by EDSS score.

Lotul de pacienți aflați în tratament cu Betaferon, a fost alcătuit din 38 de pacienți cu scleroză multiplă, care au fost urmăriți timp de 3 ani, din anul 2000 până în anul 2003, având următoarele **caracteristici inițiale**, deci la instituirea terapiei:

- Din punct de vedere al repartiției pe **sexe**:
 - 28 de femei
 - 10 bărbați
- Din punct de vedere al **formei de boală**:
 - 5 pacienți cu formă SP
 - 33 de pacienți cu formă RR
- Din punct de vedere al **vârstei medii** a pacienților:
 - 32,61 ani la întreg lotul
 - 32,68 ani la lotul de femei
 - 32,40 la lotul de bărbați
- Din punct de vedere al **vechimii bolii**:
 - o medie de 3,68 ani de boală
- Din punct de vedere al **numărului de pusee anuale** avute înainte de inițierea tratamentului:
 - o medie de 4 pusee/an
- Din punct de vedere al stării clinice, evaluate prin **scorul EDSS inițial**:
 - o medie a EDSS de 2.31
- Din punct de vedere al afectării funcționale stabilite la examinarea clinică și cuantificată

prin **scorurilor funcționale** utilizate la stabilirea finală a scorului EDSS:

- Funcțiile piramidale: afectate la toți pacienții (100%)
- Funcțiile cerebeloase: afectate la 16 pacienți (42,10%)

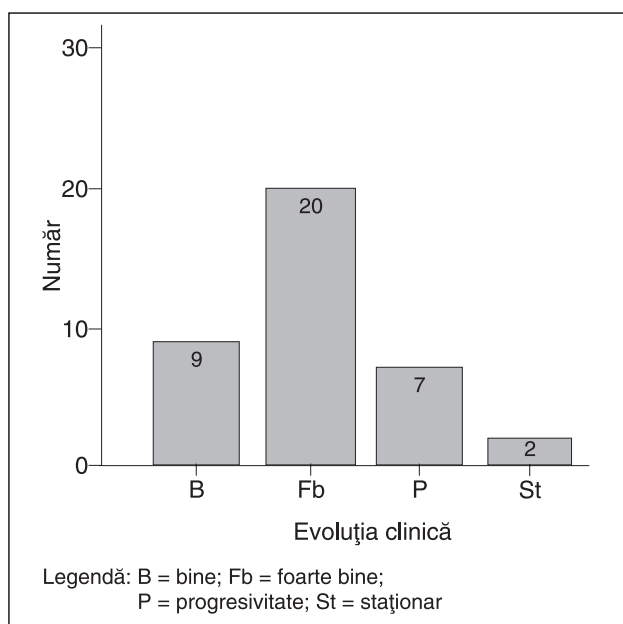


Figura 1
Repartiția lotului în funcție de evoluția clinică

- Funcțiile trunchiului cerebral: afectate la 9 pacienți (23,68%)
- Funcțiile senzitive: afectate la 2 pacienți (5,26%)
- Funcțiile sfincteriene: afectate la 12 pacienți (31,57%)
- Funcțiile vizuale: afectate la 5 pacienți (13,15%)
- Funcțiile mentale: afectate la 1 pacient (2,63%)
- Alte funcții afectate: prezența fatigabilității la 13 pacienți (34,21%)

Remarcăm că, majoritatea pacienților din lotul cu Betaferon a răspuns foarte bine (52,63%) sau bine (23,68%) la administrarea terapiei timp de 3 ani, iar grupul celor care au prezentat progresivitate sau au avut evoluție staționară a fost sub 25% din totalul pacienților.

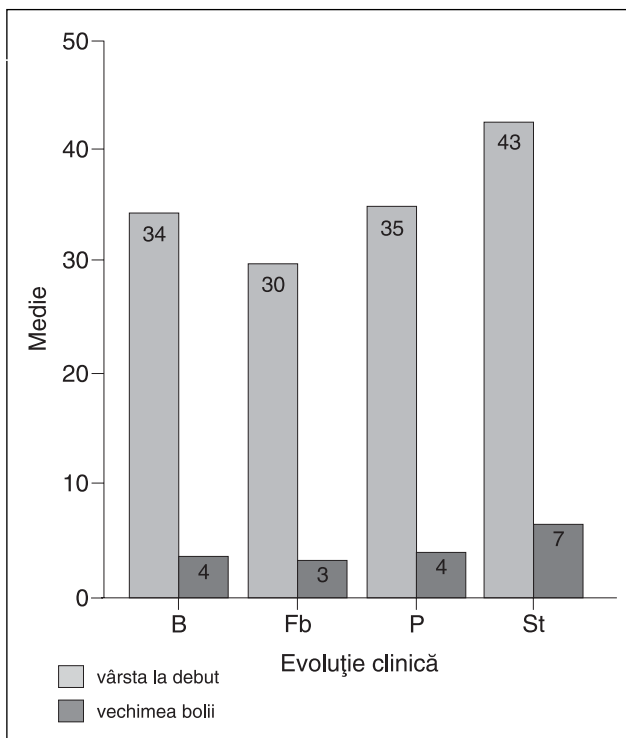


Figura 2
Evoluția clinică în funcție de vârsta inițială și vechimea bolii

Se observă că, pe parcursul celor trei ani de tratament cu Betaferon, pacienții care au răspuns cel mai bine la tratament, având o evoluție clinică foarte bună, au fost cei cu vârsta cea mai mică la inițierea terapiei și cu o vechime a bolii de circa 3 ani (cea mai mică comparativ cu celelalte grupuri care au răspuns bine, cu progresivitate a bolii, sau cu evoluție staționară), fapt concordant cu datele din literatură, care au demonstrat prin studii multicentrice că eficacitatea maximă a tratamentului imunomodulator se înregistrează la vârste mai tinere și la

forme cât mai precoce diagnosticate, deci cu timp de evoluție mai scurt. Remarcăm faptul destul de surprinzător al similitudinii între cele două grupuri care au răspuns bine, respectiv cel care a fost alcătuit din pacienți care au prezentat o progresivitate a bolii în ciuda terapiei imunomodulatoare, și anume o vârstă medie de 34-35 ani la inițierea terapiei și o vechime a bolii de circa 4 ani. Aici se pune problema care au fost **diferențele** clinice dintre cele două subgrupuri și dacă pot fi identificați factori care să indice posibila neresponsivitate la tratament. Diferența de un singur an în ceea ce privește vechimea bolii, față de grupul care a răspuns cel mai bine la tratament, dar de 5 ani în ceea ce privește vârsta la inițierea terapiei ne face să ne gândim la faptul că, în lotul studiat, a fost mai importantă vârsta inițială a pacienților și mai puțin vechimea bolii.

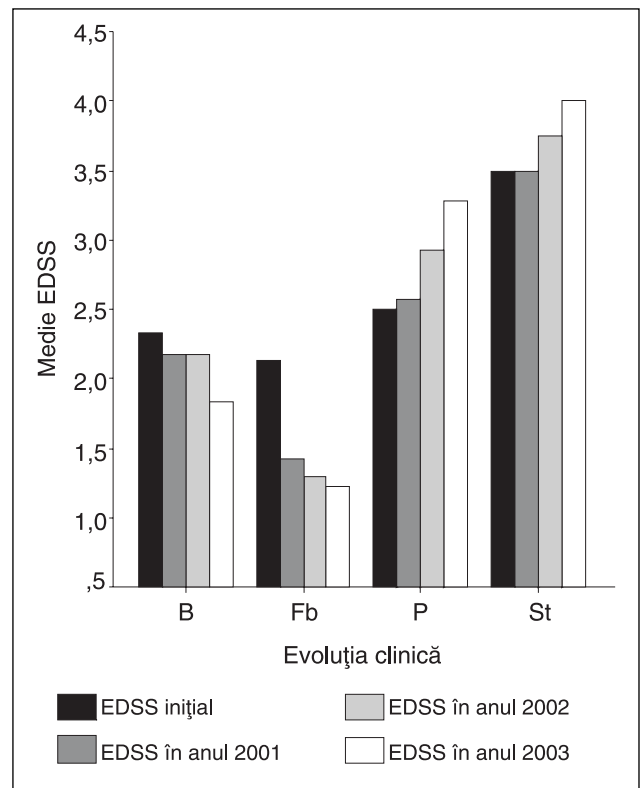


Figura 3
Evoluția clinică în funcție de EDSS

În ceea ce privește evoluția clinică înregistrată pe parcursul celor trei ani de tratament, corelată cu scorurile EDSS evaluate anual, se poate observa faptul că, grupul care a răspuns cel mai bine la tratament a fost cel la care EDSS inițial a fost cel mai mic (o medie de 2,1), iar îmbunătățirea stării clinice apreciată prin scăderea valorii scorului EDSS a fost cel mai vizibilă (scăderea EDSS în anul 2001 la 1,4, în anul 2002 la 1,3 și în anul 2003 la 1,2), remarcând faptul că efectul maxim al terapiei a fost înregistrat în primul an de tratament, cu efect

favorabil prezent și în următorii ani de urmărire clinică.

Grupul de pacienți care a răspuns bine la terapia cu Betaferon, a pornit de la o medie EDSS de 2,3 (similară cu cea a grupului care a răspuns foarte bine), dar responsivitatea la terapie a fost obținută practic pe parcursul a trei ani de tratament, cu o scădere a EDSS la 1,8 în anul 2003.

În ceea ce privește grupul care a prezentat o progresivitate a bolii în ciuda terapiei, acesta a fost alcătuit din pacienți care au pornit de la un EDSS mediu inițial de 2,5, care în anul 2001 a fost de 2,6, în anul 2002 de 2,9, iar în 2003 a ajuns la 3,3, ceea ce ne arată practic faptul că, așa cum este descris de altfel și în literatura de specialitate, după un an de tratament imunomodulator, se pot identifica pacienții neresponsivi la terapie și se poate lua decizia sistării tratamentului și încercării unor alte opțiuni terapeutice, cum ar fi imunosupresia. Același aspect s-a înregistrat și la pacienții care au prezentat o evoluție staționară din punct de vedere clinic pe parcursul tratamentului cu Betaferon, acest grup pornind de la un EDSS mediu de 3,5, cu o valoare identică în anul 2001, după care s-a înregistrat o creștere a EDSS, la 3,8 în anul 2002 și la 4 în anul 2003. În ceea ce privește practic acest ultim grup, trebuie să ne gândim și prin prisma structurii grupului (după cum am văzut era alcătuit din pacienți cu o vârstă medie la inițierea terapiei de 43 de ani și cu o vechime medie a bolii de 7 ani), că la acești pacienți nu existau motive temeinice de inițiere a terapiei imunomodulatoare chiar dacă au fost respectate criteriile de includere, și practic era de așteptat să nu se înregistreze rezultate favorabile nici măcar din punctul de vedere al opririi în evoluție a bolii, desigur considerându-se că nu este etic să nu oferi posibilitatea încercării unui astfel de tratament, dar în condițiile în care numărul pacienților care pot beneficia de aceste tratamente extrem de scumpe este limitat, cât de etic este să privezi de tratament un pacient potențial responsabil (din punct de vedere statistic) față de unul potențial neresponsiv, cel puțin intuitiv? Totuși dacă stăm să analizăm acest aspect în lotul studiat observăm că numărul pacienților din acest ultim grup a fost doar de 2 pacienți.

În ceea ce privește aprecierea evoluției clinice funcție de numărul de pusee înregistrat inițial și ulterior, pe parcursul tratamentului, remarcăm în mod clar faptul că, la toate cele patru subtipuri de evoluție clinică s-a înregistrat o scădere a numărului mediu de pusee pe parcursul tratamentului imunomodulator. Subgrupul de pacienți care a răspuns cel mai bine la terapie a fost cel care a pornit de la

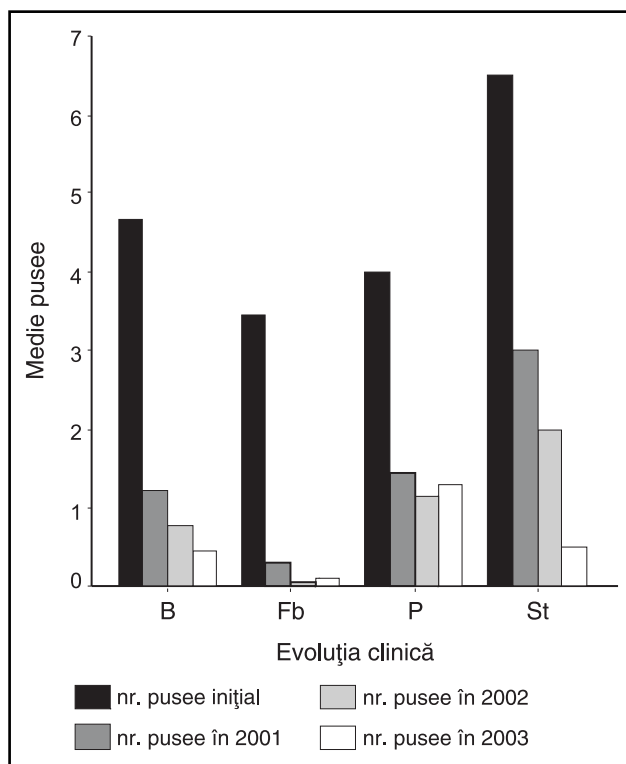


Figura 4
Evoluția clinică în funcție de numărul de pusee înregistrat pe parcursul terapiei

cel mai mic număr mediu inițial de pusee (în medie, 3 pusee pe an înainte de inițierea terapiei), ajungându-se la final, după trei ani de imunomodulare cu Betaferon, ca numai 2 pacienți din 20 (adică doar 10%) să mai prezinte câte un puseu în al treilea an de tratament.

Subgrupul de pacienți care a răspuns bine la terapie a pornit de la o medie inițială a puseelor de aproximativ 5 pusee pe an, pentru ca după trei ani de tratament numai 3 pacienți din 9 (adică 33,33%) să mai prezinte câte un puseu clinic. Desigur, numărul de pacienți luat în considerare inițial nu este semnificativ statistic și datele nu pot fi extrapolate, dar nu poate fi negat numărul mare al pacienților responsivi la terapie din punctul de vedere al scăderii ratei anuale a puseelor clinice de recădere.

Subgrupul de pacienți care au prezentat progresivitate clinică pe parcursul terapiei, a pornit de la o medie inițială a puseelor de aproximativ 4 pusee pe an, și din 7 pacienți, 5 au prezentat pusee în al treilea an de terapie, progresivitatea bolii remarcându-se și din acest punct de vedere, chiar dacă mai puțin comparativ cu evoluția clinică apreciată prin scorul EDSS.

În ceea ce privește pacienții care au prezentat o evoluție staționară sub tratament, și aceștia au înregistrat o scădere la jumătate a numărului mediu de pusee, dar analiza lor statistică nu este concludentă,

deoarece acest subgrup a fost alcătuit practic doar din 2 pacienți.

Din punct de vedere al parametrilor biologici au fost efectuate controale periodice, la 3 luni, cu recoltare de hemoleucogramă completă și probe biochimice (transaminaze, uree, creatinină, glicemie, lipidogramă). Valorile normale ale parametrilor biologici au fost:

- Hemoglobina: între 11,7-15 g/dl la femei și între 12,3-17,7 g/dl la bărbați
- Leucocite: între 4000-11000/mm²
- Trombocite: între 150000-450000/mm²
- Transaminaze: TGO între 10-38UI/dl și TGP între 10-41UI/dl

Pe parcursul primului an de terapie cu Betaferon, 35 de pacienți (92,11%) au prezentat probe biologice fără modificări patologice, doar 2 pacienți (5,26%) au prezentat frust sindrom anemic și un pacient (2,63%) a avut trombocitopenie moderată.

În ceea ce privește repartiția funcție de sex, la sfârșitul primului an de urmărire sub tratament cu Betaferon, toți pacienții de sex masculin au prezentat probe biologice în limite normale, pe când în subplotul de femei, doar 89% nu au prezentat modificări ale probelor biologice, 2 paciente (7%) au avut anemie și o pacientă a prezentat trombocitopenie.

Corelațiile legate de vârsta medie la inițierea tratamentului și vechimea bolii, precum și funcție de scorul EDSS inițial și cel cuantificat la finalul primului an de tratament cu Betaferon, arată faptul că, valorile normale ale probelor biologice după primul an de tratament s-au înregistrat la pacienții cu o vârstă medie inițială de 33 de ani și cu o vechime a bolii de circa 4 ani, iar grupul celor care au prezentat modificări ale parametrilor biologici, anemie, respectiv trombocitopenie, au avut vârste medii inițiale mai mici și vechimi ale bolii de asemenea mai scăzute. Este vorba de 2 paciente de 26, respectiv 30 de ani, cu o vechime a bolii de 3, respectiv 1 an, și de o pacientă de 23 de ani cu scleroză multiplă de 1 an, care a prezentat trombocitopenia; desigur că nu se pot trage concluzii semnificative statistic, dar este vorba de paciente la vârste mai tinere, și la debutul bolii, știind faptul că apariția bolii la vârste mai mici se asociază frecvent cu tipuri de evoluție mai grave și poate cu o reactivitate mai aparte a organismului față de intervenția terapeutică a imunomodulatorilor la debutul formei recurent remisive când procesele imune sunt maxime.

După doi ani de tratament cu Betaferon, 33 de pacienți (86,84%) au prezentat probe biologice normale, 2 pacienți (5,26%) au prezentat anemie

ușoară și 3 pacienți au avut trombocitopenie moderată (7,89%). În ceea ce privește repartiția pe sexe, anemia a survenit la 7% dintre femei, adică 2 paciente, respectiv cele care au avut și după primul an de tratament modificări ale valorilor hemoglobinei (de 26, respectiv de 30 de ani), iar trombocitopenia la 11% dintre femei, adică la 3 paciente, una fiind cea de 23 de ani care a avut această modificare patologică chiar din primul an de tratament, și încă 2 paciente de 50, respectiv 31 de ani și cu o vechime a bolii de 16, respectiv 4 ani la inițierea terapiei cu Betaferon. Nu s-au înregistrat tulburări ale funcțiilor hematologice la pacienții de sex masculin nici în cel de-al doilea an de tratament.

În cel de-al treilea an de tratament cu Betaferon, 29 de pacienți (76,31%) nu au prezentat în continuare tulburări hematologice, în schimb au apărut câteva cazuri de asociere a anemiei și trombocitopeniei, la pacienta de 31 de ani care a avut anemie sub tratament chiar din primul an și la cea de 31 de ani care a prezentat trombocitopenie din al doilea an de tratament. Anemia simplă a fost prezentă la pacienta de 26 de ani care a avut chiar din primul an această modificare patologică, și a mai apărut un caz nou la o pacientă de 24 de ani cu un an de evoluție la inițierea terapiei. Trombocitopenia izolată a fost prezentă în 5 cazuri, 2 fiind cele cu modificări din primul an de tratament (pacienta de 23 de ani), respectiv din cel de-al doilea an de terapie (pacienta de 50 de ani), iar celelalte cazuri fiind nou apărute după trei ani de tratament cu Betaferon, la paciente de 20, 39, respectiv 41 de ani și o evoluție a bolii de 2, 7, respectiv 5 ani la inițierea terapiei.

Investigația imagistică a fost efectuată anual, cu administrare de substanță de contrast la toți pacienții lotului tratat cu Betaferon.

După primul an de terapie nu au apărut nici un fel de modificări la nici un pacient.

Abia la efectuarea celei de-a doua explorări imagistice, s-a constatat că, la 4 pacienți (10,52%) a apărut o ameliorare a aspectelor imagistice, restul de 34 de pacienți păstrând aceleași imagini, fără modificări notabile.

În ceea ce privește repartiția funcție de sex, ameliorarea aspectelor imagistice s-a observat la subplotul de bărbați, fiind vorba de 4 pacienți. Trei dintre ei au fost inițial cu formă recurent remisivă de boală (având 24, 32, respectiv 40 de ani și 4, 3, respectiv 1 an de evoluție a bolii la instituirea terapiei imunomodulatoare), dar la finalul urmăririi trecuseră deja în faza de progresivitate a bolii, iar un pacient era de la debut în faza secundar progresivă de boală (având 53 de ani și 5 ani de evoluție a bolii la inițierea terapiei).

La finalul celui de-al treilea an de tratament cu Betaferon, investigația imagistică a relevat faptul că, 30 de pacienți (78,96%) au prezentat în continuare aspecte nemodificate ale evaluării imagistice, 4 pacienți (10,52%) au avut ameliorări ale leziunilor, iar 4 (10,52%) au prezentat o agravare lezională la nivel cerebral.

Din punct de vedere al repartiției pe sexe, 50% din sublotul de bărbați a prezentat aspecte nemodificate din punct de vedere imagistic, 20% au avut o ameliorare lezională (este vorba de un pacient de 23 de ani și unul de 44 de ani, cu o evoluție a bolii de 3, respectiv 1 an la inițierea terapiei), iar 30% au prezentat o agravare a aspectelor imagistice (este vorba de 3 din cei 4 bolnavi care în anul 2 de urmărire au prezentat o ameliorare imagistică: pacienții de 32, 40 și 53 de ani). Pacientul de 24 de ani care a avut o ameliorare a leziunilor în anul al doilea de tratament a prezentat aspecte nemodificate la urmărirea imagistică din al treilea an.

În sublotul de femei, aspectele nemodificate s-au menținut la 89% dintre paciente, 7% au prezentat ameliorare a leziunilor (este vorba de o pacientă de 27 de ani și una de 41 de ani, cu un timp de evoluție a bolii de 2, respectiv 1 an la inițierea terapiei). O

pacientă a prezentat o agravare lezională din punct de vedere imagistic, având 25 de ani și 3 ani de evoluție a bolii la începerea tratamentului.

CONCLUZII

- Terapia imunomodulatoare cu Betaferon a fost bine tolerată pe o perioadă de 3 ani, cât a durat urmărirea pacienților.
- Efectele benefice au fost în mod cert mai bune la pacienții cu o vârstă inițială medie și cu o vechime mai mică a bolii la instituirea terapiei.
- Cel puțin în mod teoretic, după primul an de tratament au putut fi identificați pacienții ne-rispondivi la terapie.
- Efectele adverse apărute pe calea hematologică au fost minore și nu au condus la întreruperea tratamentului, fiind întâlnite numai la femei.
- Aspectele imagistice au arătat ameliorări mai puțin nete decât evoluția clinică evaluată prin scorul EDSS, apărând abia după cel de-al doilea an de tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Băjenaru O, Popescu C.D., Tiu C., Marinescu D., Iana Gh – Ghid de diagnostic și tratament pentru scleroza multiplă, Neurologie – Ghiduri de diagnostic și tratament; ed. Medicală Amaltea, 2005: 116-139
2. Băjenaru O – Tratamentul imunomodulator în scleroza multiplă-indicații, beneficii și limite; *Rev. Soc Rom de Neurol*, vol1, Nr. 1, 17
3. Calabresi P. A – Considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis; *Neurology* 2002;58:S10-S22
4. Ford CC – Long-term experience with current disease-modifying drugs in multiple sclerosis; *J Neurol* 2006 Nov; 253 Suppl 6:vi37-vi44.
5. Frank J.A. & contributors – Interferon beta-1b slows progression of atrophy in RRMS; *Neurology*, 2003;62:719
6. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R – Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes; *Neurology* 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
7. Montalban Xavier – The pros and cons of early treatment of relapsing forms of multiple sclerosis; *Journal of Neurology* Volume 251, Supplement 4, September 2004, Pages: iv30 - iv34
8. Montalban X – The importance of long-term data in multiple sclerosis; *J Neurol* 2006 Nov; 253(Supplement 6):vi9-vi15
9. Rudick A Richard – The Case for Early Diagnosis and Treatment In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* sept 1999; 1: 1-6.
10. The Interferon Beta Dose Reduction Study – High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term. *Journal of Neurological Sciences* Jul. 2004; 222: 1-2.