

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CAROL DAVILA BUCUREȘTI**

TEZĂ DE DOCTORAT

**IMUNOMODULATORILE –
O NOUĂ STRATEGIE TERAPEUTICĂ ÎN
SCLEROZA MULTIPLĂ**

-rezumat-

Conducător științific

Prof. Univ. Dr. Alexandru Șerbănescu

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

Doctorand

Asist.Univ.Dr.Eugenia Irene Velicica Davidescu

Medic primar neurolog

2007

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ	
1. INTRODUCERE.....	2
2. EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE.....	4
2.1. PARTICULARITĂȚI NAȚIONALE.....	9
3. PATOGENIA SCLEROZEI MULTIPLE.....	19
3.1. ASPECTE IMUNOLOGICE ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ.....	22
4. HISTOPATOLOGIE.....	28
5. FORMELE CLINICE DE SCLEROZĂ MULTIPLĂ.....	32
5.1. FORMELE CLINICE.....	32
5.2. VARIANTE DE SCLEROZĂ MULTIPLĂ.....	34
5.3. SINDROMUL CLINIC IZOLAT (CIS).....	38
6. DIAGNOSTIC.....	42
6.1. CRITERIILE DE DIAGNOSTIC.....	42
6.2. EXPLORARE PARACLINICĂ BIOLOGICĂ.....	45
6.3. EXPLORARE IMAGISTICĂ.....	47
6.4. ALTE TESTE DIAGNOSTICE.....	53
6.5. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL.....	53
7. SCALE DE EVALUARE.....	55
8. TRATAMENT.....	58
8.1. IMUNOMODULATORILE.....	58
8.1.1. IFN-BETA.....	61
8.1.2. GLATIRAMER ACETAT.....	67
8.1.3. IMUNOGLOBULINELE.....	70
8.2. IMUNOSUPRESORELE.....	71
8.2.1. AZATIOPRINA.....	71
8.2.2. METOTREXAT.....	72
8.2.3. CICLOFOSFAMIDA.....	72
8.2.4. MITOXANTRON.....	76
8.3. TERAPIA SCLEROZEI MULTIPLE - STUDII CLINICE.....	80
8.4. MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI DE FOND ȘI TERAPII DE VIITOR.....	92
8.5. TRATAMENT SIMPTOMATIC ȘI REEDUCARE FUNCȚIONALĂ.....	107
8.6. EVALUAREA MEDICALĂ GLOBALĂ.....	113
8.6.1. ASPECTE GENERALE.....	113
8.6.2. PROGNOSTIC.....	116
8.6.3. CALITATEA VIEȚII.....	117
8.6.4. MONITORIZAREA TERAPIEI ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ.....	122
PARTEA SPECIALĂ	146
1. OBIECTIVELE CERCETĂRII.....	147
2. METODOLOGIA PĂRȚII SPECIALE.....	150
3. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN LOTURILE STUDIAȚE.....	162
4. LOTUL DE PACIENȚI ÎN TRATAMENT CU BETA FERON.....	163
4.1. STRUCTURA ȘI CARACTERISTICILE LOTULUI.....	163
4.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR LA LOTUL CU BETA FERON.....	185
4.3. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE SCORURILE FUNCȚIONALE EDSS.....	191
4.4. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE PARAMETRILOR BIOLOGICI LA LOTUL TRATAT CU BETA FERON.....	203
4.5. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE LA LOTUL TRATAT CU BETA FERON.....	213
4.6. INTERPRETAREA DATELOR ÎN LEGĂTURĂ CU EVOLUȚIA PARAMETRILOR DE APRECIEARE A CALITĂȚII VIEȚII LA LOTUL TRATAT CU BETA FERON.....	217
4.7. SUBLOTURILE.....	225
5. LOTUL DE PACIENȚI ÎN TRATAMENT CU REBIF.....	238
5.1. STRUCTURA ȘI CARACTERISTICILE LOTULUI.....	238

5.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR LA LOTUL CU REBIF.....	255
5.3. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE SCORURILE FUNCȚIONALE EDSS.....	258
5.4. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE PARAMETRILOR BIOLOGICI LA LOTUL TRATAT CU REBIF.....	267
6. LOTUL DE PACIENȚI ÎN TRATAMENT CU COPAXONE.....	273
6.1. STRUCTURA ȘI CARACTERISTICILE LOTULUI.....	273
6.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR LA LOTUL CU COPAXONE.....	289
6.3. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE SCORURILE FUNCȚIONALE EDSS.....	292
6.4. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE PARAMETRILOR BIOLOGICI LA LOTUL TRATAT CU COPAXONE.....	301
7. ANALIZA COMPARATIVĂ A LOTURILOR.....	304
CONCLUZII.....	307
BIBLIOGRAFIE.....	311

PARTEA GENERALĂ

1.INTRODUCERE

Scleroza multiplă este una dintre afecțiunile neurologice demielinizante devastatoare, deoarece afectează în principal adultul tânăr, aflat în plină maturitate socio-profesională, ridicând probleme complexe nu numai din punct de vedere strict medical, dar și al impactului psihologic și social pe care îl determină. În țările în care prevalența bolii este ridicată, peste 40 cazuri/100000 locuitori (respectiv între latitudinile 44°-64°), scleroza multiplă este a 2-a cauză majoră de invaliditate, după traumatisme, la adultul tânăr.

Costurile afecțiunii netratate sunt extraordinar de mari, deoarece costurile indirecte determinate de lipsa productivității și a activității zilnice, de costurile sociale pentru integrarea și asigurarea condițiilor decente pentru persoanele cu handicap, sunt uneori mai mari decât costurile medicale directe. Incapacitatea fizică a acestor pacienți determină reducerea contactelor sociale ale acestora, determinând nu de rare ori marginalizarea lor și apariția sentimentului de povară financiară pentru familie și societate.

Scleroza multiplă este o boală cronică inflamatorie demielinizantă și degenerativă a sistemului nervos central, a cărei etiologie rămâne încă necunoscută. Mecanismele patogenice implicate în apariția bolii sunt de tip imunologic, în contextul unei susceptibilități genetice și a unor influențe extrinseci determinate de anumiți factori de mediu.

Ideea elaborării acestei lucrări survine în contextul implementării și în țara noastră a noilor terapii imunomodulatoare, care au revoluționat practic tratamentul acestei afecțiuni, aducând speranța unei încetiniri a evoluției bolii și practic a îmbunătățirii calității vieții acestor bolnavi, cu atât mai mult cu cât România se află în zona geografică cu prevalență mare pentru apariția sclerozei multiple.

Începând din anul 2000, un număr din ce în ce mai mare de pacienți cu scleroză multiplă beneficiază de tratamentul modern cu imunomodulatoare, în cadrul Programului Național de Scleroză Multiplă, similar cu celelalte țări europene (număr total: 1200 de pacienți incluși în program la finele anului 2006).

2.EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE

Este demonstrat faptul că există arii cu risc crescut pentru apariția SM, unde prevalența bolii este de 50-100/100000 locuitori, și zone cu risc scăzut (Africa, Japonia), unde prevalența este de sub 5 cazuri la 100000 de locuitori [1].

Sunt analizați diferiți factori epidemiologici, cum ar fi: repartitia geografică, factorii genetici[4], sexul, vârsta, influența mediului socio-economic și a altor factori.

2.1. PARTICULARITĂȚI NAȚIONALE

În anul **2002**, a fost creat și a demarat **Programul Național de Prevenție secundară pentru pacienții cu scleroză multiplă** (potrivit Ordinului Nr. 85/65/2002 pentru aprobarea subprogramelor de sănătate și a normelor metodologice privind finanțarea, raportarea și controlul indicatorilor prevăzuți în programele, respectiv în subprogramele de sănătate finanțate din bugetul Ministerului Sănătății și Familiei și din bugetul Fondului de Asigurări Sociale de Sănătate în anul 2002), finanțat în totalitate din Fondul național unic de asigurări sociale de sănătate, prin Casa Națională de Asigurări de Sănătate, prin care un număr de pacienți cu scleroză multiplă primesc în mod gratuit tratament imunomodulator.

În anul **2005**, au fost suplimentate fondurile, astfel încât au mai fost incluși încă 150 de noi pacienți, ajungându-se la cifra totală de **900** de pacienți care beneficiază de terapia imunomodulatoare (potrivit Ordinului Nr. 55/42/2005 pentru aprobarea derulării programelor și subprogramelor de sănătate în anul 2005).

Observăm încă o dată necesitatea realizării Registrului Unic de scleroză multiplă pentru o raportare mai exactă a cazurilor și o stadializare unitară din punct de vedere clinic funcție de scorurile EDSS, în perspectiva aprecierii cât mai corecte a fondurilor necesare care trebuie alocate pentru susținerea Programului Național care să se extindă pentru includerea unui număr cât mai mare de pacienți, mai ales dintre cei nou diagnosticați, aflați în stadiile incipiente ale bolii.

Capitolele 3 și 4 sunt dedicate aspectelor legate de patogenia bolii, respectiv datelor de histopatologie a leziunilor întâlnite în scleroza multiplă, iar **capitolul 5** analizează formele clinice ale bolii și modalitățile sale de debut în diferitele sale ipostaze.

În **capitolul 6** sunt expuse criteriile clinice McDonald de diagnostic în scleroza multiplă[49], precum și cele RMN de diseminare temporală a leziunilor și sunt analizate explorările biologice, imagistice, precum și alte teste de evaluare a pacienților cu scleroză multiplă, precum și diferitele scale de evaluare clinică.

Capitolul 8 analizează diferitele grupe terapeutice utilizate în tratamentul sclerozei multiple, atât prin prisma mecanismelor de acțiune și a indicațiilor terapeutice, cât și a eventualelor reacții adverse și precauții în utilizare.

8.1. IMUNOMODULATOARELE sunt substanțe care modifică direct o funcție imună specifică sau au un efect net pozitiv sau negativ pe o activitate a sistemului imun. Întrebuințarea substanțelor imunomodulatoare în practica medicală include reconstituirea imunodeficiențelor și supresia funcțiilor imune normale sau excesive. Scleroza multiplă este o afecțiune autoimună cronică mediată de celulele T, care apare la indivizi cu susceptibilitate genetică determinată multifactorial. Deasemenea, și alți factori imuni sunt implicați în patogeneză: anticorpi, complementul, mediatorii ai răspunsului imun inadecvat [24].

8.1.1. INTERFERONUL BETA este primul agent terapeutic din clasa medicamentelor modificatoare ale bolii care a demonstrat proprietăți imunomodulatoare și efecte benefice pe rata recăderilor și pe progresivitatea afecțiunii în SM [78], [81].

Există mai multe preparate în momentul de față:

- IFN beta-1a: Avonex (Biogen) 6 milioane IU/30 microg, cu administrare intramusculară 1x/săptămână;
Rebif (Serono) 6 milioane IU/22 microg sau 12 milioane IU/44 microg, cu administrare subcutanată de 3x/săptămână;
- IFN beta-1b: Betaseron (Berlex), Betaferon (Schering AG) 8 milioane IU/250 microg, cu administrare subcutanată 1x la 2 zile.

8.1.2. GLATIRAMER ACETATUL (copolymer 1, Copaxone) este acetatul unei mixturi de polipeptide sintetice de diferite lungimi, compuse din 4 aminoacizi (L-alanina 4.2: L-acid glutamic 1.4: L-lysina 3.4: L-tyrozina 1.0). Acești 4 aminoacizi se găsesc în componența PMB și s-a crezut că ei pot mima antigenul mielinic, pentru crearea EAE, dar s-a constatat că în loc să aibă efect encefalitogen, această combinație a dovedit efectul exact invers [105]. Se administrează subcutanat 20 mg/zi [106], [107].

Mecanismul de acțiune nu este pe deplin înțeles, dar acest preparat are rolul de a bloca moleculele HCM clasa II, induce celule T supresorii antigen-specifice și intră în competiție cu PMB pentru prezentarea antigenică [77].

Experiența clinică este mai mică, el fiind utilizat la pacienții care nu tolerează IFN datorită apariției RA sau a anticorpilor neutralizanți, având o evoluție clinică defavorabilă, precum și la pacienții cu stadii ușoare ale bolii, la debutul afecțiunii, având în general o tolerabilitate bună, deși uneori complianța pacienților este mai scăzută, datorită modului de administrare zilnic [65], [102], [108], [109], [110].

8.2. IMUNOSUPRESOARELE sunt indicate în general în formele secundar progresive de boală și de asemenea la pacienții care, în ciuda terapiei imunomodulatoare, prezintă recăderi frecvente și severe, cu apariția precoce a disabilității [115]. Sunt analizate preparatele de tipul: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexat, mitoxantron.

În următoarele subcapitole sunt expuse date despre studiile clinice efectuate pe plan mondial cu diferitele preparate imunomodulatoare cunoscute, cel mai important scop al terapiei modificatoare de boală este să prevină și să întârzie progresivitatea bolii, precum și managementul tratamentului de fond și o parte din terapiile de viitor pentru care sunt în desfășurare studii clinice multicentrice.

Modul în care alegem instituirea terapiei cu un preparat sau cu altul, depinde în final de fiecare pacient în parte. Complianța pacientului la tratament este unul din factorii decisivi în asigurarea unei evoluții favorabile. Este posibil să existe o serie de factori care să influențeze în mod negativ complianța pacienților [112], [143], [144], [145], [146], cum ar fi: neîncrederea în rezultatul tratamentului; lipsa de informație sau percepția greșită despre medicament; așteptarea unor rezultate spectaculoase; percepția și gradul de acceptare a bolii; deficitul cognitiv; frica de autoadministrare; lipsa ajutorului medical din partea medicului și asistentelor.

Alți factori care contribuie la bilanțul global al pacientului aflat în tratament imunomodulator sunt [147]: dorința instituirii terapiei; educație medicală adecvată despre SM și terapiile adecvate; însușirea corectă a tehnicii de autoadministrare; monitorizarea și managementul reacțiilor adverse; statusul fizic, cognitiv și psihosocial al fiecărui pacient în parte.

În final, trebuie recunoscut faptul că există totuși o eficacitate parțială a imunomodulatorilor în formele RR și un efect modest al acestei terapii în formele SP [132], ceea ce duce în mod logic la concluzia că terapia trebuie inițiată cât mai precoce posibil [45], [68], [148], [149], [150]. Întârzierea instituirii terapiei modificatoare de boală nu aduce nici un fel de beneficiu pacientului, și în final nici societății, prin impactul negativ al acestei boli pe termen lung [143], [151].

Urmează un subcapitol dedicat tratamentului simptomatic și de reeducare funcțională în scleroza multiplă, foarte important din prisma faptului că această boală cronică determină mai devreme sau mai târziu aproape în toate cazurile diferite grade de invaliditate fizică și psihică.

Alături de măsurile de ordin general [179] sunt enumerate simptome ca fatigabilitatea, durerea, simptomele paroxistice, spasticitatea, tremorul, disfuncțiile vezicii urinare, disfuncțiile motilității intestinale și ale sfîcterului anal, disfuncțiile sexuale, depresia, râsul și plîsul patologic, dificultățile sau incapacitatea de concentrare, împreună cu indicațiile terapeutice specifice fiecăruia.

Subcapitolele următoare se referă la aspecte legate de evaluarea medicală globală a pacienților cu scleroză multiplă, factorii de prognostic precum și de aspectele legate de calitatea vieții la acești bolnavi.

Pacienții trebuie să fie conștienți de gradul lor de disabilitate, și de faptul că SM este o boală, care în condițiile actuale de diagnostic (posibil de efectuat cât mai precoce după debutul bolii) și tratament poate să aibă impact minim asupra tuturor aspectelor vieții cotidiene, cu afectarea cât mai mică a calității vieții, luându-se totuși în considerare aspectele legate de formarea profesională și de adaptarea activității lucrative la gradul disabilității. Totuși, pacientul trebuie informat corect în legătură cu boala sa și cu evoluția acesteia, care nu este obligatoriu gravă, variind de fapt foarte mult de la un individ la altul. Scleroza multiplă are o reputație extrem de proastă în rândul populației, de cele mai multe ori informațiile din mediul extra-medical pe care pacientul le obține cu mai mare ușurință, fiind mult mai hazardante decât realitatea.

Ultimul subcapitol al părții generale se referă la monitorizarea terapiei în scleroza multiplă.

PARTEA SPECIALĂ

1.OBIECTIVELE CERCETĂRII

În condițiile actuale din țara noastră, în care din anul 2002 se desfășoară Programul Național de prevenție secundară pentru bolnavii cu scleroză multiplă, cu accesibilitate la toate preparatele aprobate ca terapii imunomodulatoare care modifică evoluția acestei boli, am considerat oportună efectuarea unei cercetări comparative a evoluției clinico-paraclinice la pacienți aflați în tratament cu diferitele preparate de interferon beta sau cu glatiramer acetat.

Am dorit ca prin acest studiu să putem clarifica anumite aspecte ale criteriilor de inițiere a acestor tratamente imunomodulatoare, observând grupele și categoriile care sunt mai responsive decât altele.

Am abordat complexitatea formelor clinice de scleroză multiplă, cu heterogenitatea neurologică extrem de variată.

Pacienții aleși pentru studiu au fost evaluați periodic atât din punct de vedere clinic cât și paraclinic, urmărindu-se influența terapiei imunomodulatoare asupra evoluției clinico-biologice și imagistice, funcție de diverși parametri aleși, pentru a se defini în final o analiză comparativă.

Deasemenea, o parte dintre pacienți au fost abordați și din punct de vedere al modificărilor survenite în calitatea globală a vieții, urmărindu-se câteva aspecte considerate adesea invalidante pentru pacienți din acest punct de vedere. Nu trebuie să uităm că obținerea unei îmbunătățiri a calității vieții este unul din scopurile principale în abordarea oricărei patologii, cu atât mai mult una potențial invalidantă chiar de la vârste tinere.

Totodată am dorit să putem concluziona abordarea unor criterii clare de schimbare a tratamentului de la un preparat la altul, pe criterii clinico-imagistice, în condițiile din țara noastră, în care practic nu se pot doza anticorpii neutralizanți care pot apare la administrarea de interferon, și să clarificăm modurile de abordare clinică dar și psihologică a categoriilor de pacienți neresponsivi la tratament, în condițiile unor presiuni psihologice mari care apasă pe umerii medicului neurolog curant, atunci când trebuie să dea verdictul întreruperii unui astfel de tratament în care pacienții își pun de cele mai multe ori toate speranțele, uneori însă, fără o apreciere obiectivă, doar pe considerentele economice care primează din păcate la noi în țară la toate nivelele, nu numai în cel medical, cum că dacă este foarte scump un lucru trebuie să fie și cel mai bun. Pacienții trebuie să înțeleagă, și rolul medicului neurolog curant este primordial în acest sens, că tratamentul este strict individualizat și că, și în cazul terapiilor imunomodulatoare există posibilitatea existenței grupurilor de bolnavi non-respondenți, la care trebuie căutate alte alternative terapeutice, cu limitarea cât mai mult posibil a impactului psihologic atunci când este luată o astfel de decizie.

Unul din scopurile lucrării a fost de a evidenția particularitățile terapiei imunomodulatoare în condițiile socio-economice ale țării noastre, având în vedere costurile directe mari ale acestui tip de terapie, dar și cele indirecte și mai mari, în România persoanele cu handicap reprezentând în mod clar o categorie socială total defavorizată. De aceea trebuie pledat în mod clar pentru creșterea accesibilității pacienților la un diagnostic corect cât mai precoce și la instituirea terapiilor modificatoare ale evoluției bolii cât mai precoce după debutul clinic, pentru limitarea efectelor pe

termen lung și întârzierea cât mai mult posibil a etapei de handicap invalidant al acestor pacienți, în acest mod limitându-se costurile indirecte legate de boală.

Legat de acest ultim aspect, putem spune că România s-a raliat tendințelor moderne din domeniul sclerozei multiple, deoarece criteriile de includere a bolnavilor în Programul național de prevenție secundară pentru scleroza multiplă, pe anul 2006, au fost revizuite și adaptate cerințelor actuale, după cum urmează:

- Pacienți cu forma recurent remisivă și scor EDSS ≤ 3.5 pot beneficia de Avonex, Betaferon, Rebif sau Copaxone;
- Pacienți cu sindrom clinic izolat cu diagnostic de certitudine de scleroză multiplă pot beneficia de Avonex;
- Pacienți cu formă recurent-remisivă și scor EDSS 3.5-5.5 pot beneficia de Rebif, Betaferon sau Copaxone;
- Pacienți cu forma secundar progresivă și scor EDSS ≤ 6.5 pot beneficia de Betaferon;
- Pacienți cu formă secundar progresivă cu recăderi și scor EDSS ≤ 6.5 pot beneficia de Betaferon sau Rebif.

Observăm deci, ca o noutate, în aceste criterii introducerea categoriilor de pacienți cu sindrom clinic izolat, dar și a celor cu forme secundar progresive de boală cu sau fără recăderi. Scopul declarat al acestui Program național de prevenție secundară este reducerea numărului de recurențe/an, cu scăderea gradului de invaliditate a pacienților, întârzierea instalării disabilității și ameliorarea calității vieții acestor categorii de bolnavi, aflați de cele mai multe ori la vârsta maturității socio-profesionale.

2. METODOLOGIA PĂRTII SPECIALE

Cercetarea a avut loc în cadrul Clinicii de Neurologie Colentina, pe mai multe loturi de pacienți, care au fost urmăriți periodic din punct de vedere clinic și paraclinic. Evaluarea clinică a fost realizată prin scorul EDSS, iar cea paraclinică prin recoltarea probelor biologice uzuale (hemoleucogramă, biochimie) și efectuare de RMN o dată pe an (în cazul lotului care a urmat tratament cu Betaferon).

Loturile studiate au fost următoarele:

- Lot de 38 de pacienți cu SM, 33 cu formă recurent-remisivă și 5 pacienți cu formă secundar – progresivă de boală, care au fost în tratament cu Betaferon în perioada 2000-2003, fiind evaluați clinic (scor EDSS) și paraclinic (probe biologice uzuale) o dată la 6 luni, iar investigația imagistică prin RMN, inclusiv cu administrare de substanță de contrast, o dată pe an (la același aparat și de către același examinator). Totodată, la fiecare 6 luni acești pacienți au completat și chestionarul de evaluare a calității vieții.
- Lot de 40 de pacienți cu SM formă recurent-remisivă, care au primit tratament cu Rebif 44 mcg în perioada 2004 – 2006, fiind evaluați clinic (scor EDSS) și paraclinic (probe biologice uzuale) la fiecare 6 luni.
- Lot de 33 de pacienți cu SM formă recurent-remisivă aflați în tratament cu Copaxone în perioada 2004 – 2006, fiind evaluați la fel ca și cei cu Rebif, o dată la 6 luni.

Pentru analiza comparativă a tratamentului cu Betaferon au fost alese câteva subloturi de pacienți în felul următor:

- Lot de 5 pacienți cu SM formă secundar–progresivă de la începutul tratamentului cu Betaferon.
- Lot de 5 pacienți cu SM formă recurent–remisivă, asemănător din punct de vedere al vârstei și sexului pacienților, cu lotul de 5 pacienți cu formă secundar–progresivă de la debutul tratamentului.
- Lot de 5 pacienți cu SM formă recurent–emisivă, asemănător din punct de vedere al vechimii bolii și statusului neurologic inițial (scor EDSS similar) cu lotul de pacienți su formă secundar–progresivă de la inițierea terapiei cu Betaferon.
- Lot de 5 pacienți cu SM formă recurent–emisivă inițial, care sub tratament cu Betaferon au evoluat totuși cu progresivitate, încadrându-se la finalul celor trei ani de tratament ca formă secundar–progresivă.

Pentru analiza comparativă a loturilor alese au fost efectuate corelații statistice între diferiți parametri, utilizându-se programul de statistică SPSS 12.0.

Pentru fiecare tip de corelație au fost alese anumite criterii, atât în cadrul fiecărui lot în parte, cât și între loturi similare ca design, pentru a se putea analiza eficacitatea diferitelor preparate din punct de vedere clinic, al scăderii numărului de pusee anuale, a eventualelor modificări biologice apărute, a evoluției globale, precum și a afectului asupra leziunilor vizibile imagistic, cât și asupra calității vieții acestor pacienți și a statusului cognitiv.

3. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENTILOR ÎN LOTURILE STUDIATE

Criteriile de includere a pacienților pentru tratamentul imunomodulator cu cele trei tipuri de preparate au fost următoarele:

- Vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani;
- Diagnostic cert de scleroză multiplă;
- Cel puțin un episod de exacerbare clinică (puseu) în ultimele 12 luni;
- Probe biologice în limite normale (hemoleucogramă, enzime hepatice);
- Absența altor patologii asociate care să contraindica terapia cu imunomodulatoare;
- Acordul pacientului privind tratamentul și însușirea de către acesta a tehnicii de autoadministrare. Pacienții au urmat, sub supraveghere medicală și în condiții de spitalizare, un program de instruire efectuat de către personalul medical asupra modalității de injectare a medicației și au primit câte o broșură informativă cu caracteristicile fiecărui produs și tehnica de administrare. Pacienții au fost informați în detaliu privind terapia pe care urmau să o primească, inclusiv despre efectele scontate asupra evoluției bolii, reacțiile adverse posibile și asupra necesității monitorizării evoluției sub tratament. Numai în urma însușirii tehnicii de administrare, pacienții au primit medicația la domiciliu, urmând să revină trimestrial pentru evaluare clinică și biologică.
- Trebuie menționat faptul că lotul tratat cu Betaferon a fost primul realizat inițial, când acest preparat era singurul acceptat pe piața românească, iar celelalte două loturi au fost realizate ulterior, când și celelalte două preparate au fost aprobate în România.

4. LOTUL DE PACIENȚI ÎN TRATAMENT CU BETAFERON

4.1. STRUCTURA ȘI CARACTERISTICILE LOTULUI

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 **vechimei 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

Majoritatea pacienților din lot, aproape jumătate din ei (47,36%) aveau un scor EDSS inițial de 2.0, având un status neurologic bun, la fel ca și cei cu scoruri mai mici de 2.0 care au fost însă în procent mai mic (15,78%). Pacienții cu scoruri mai mari sau egal cu 3.0 au fost în proporție de 34,21% .

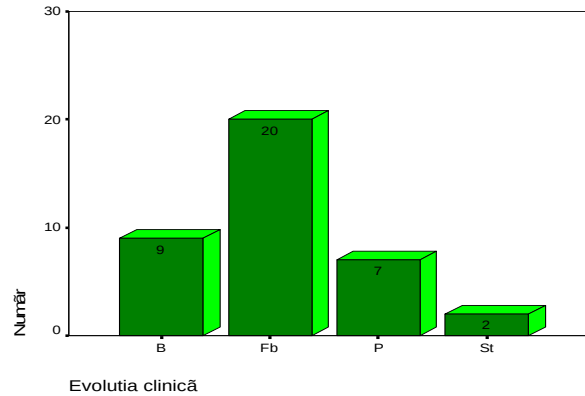
Din punctul de vedere al caracteristicilor lotului funcție de sex, acestea au fost similare pentru bărbați și femei din toate punctele de vedere considerate.

În ceea ce privește diferențele dintre pacienții cu formă recurent-remisivă și cei cu formă secundar-progresivă la inițierea terapiei cu Betaferon, observăm că media de vârstă a fost cu aproximativ 12 ani mai mică la cei cu formă RR, iar vechimea bolii cu circa 5 ani mai mică față de cei cu formă SP. Afectarea neurologică cuantificată prin scorul EDSS a fost diferită, la circa 2 puncte, pe când numărul mediu de pusee avut înaintea inițierii terapiei a fost similar, dar sigur că cei cu afectare progresivă experimentează practic o degradare neurologică lentă și evolutivă.

- ✓ Din punct de vedere al afectării funcționale stabilite la examinarea clinică și cuantificată prin **scorurile funcționale** utilizate la alcătuirea finală a scorului EDSS:
 - Funcțiile piramidale: afectate la toți pacienții (100%)
 - Funcțiile cerebeloase: afectate la 16 pacienți (42,10%)
 - 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%)

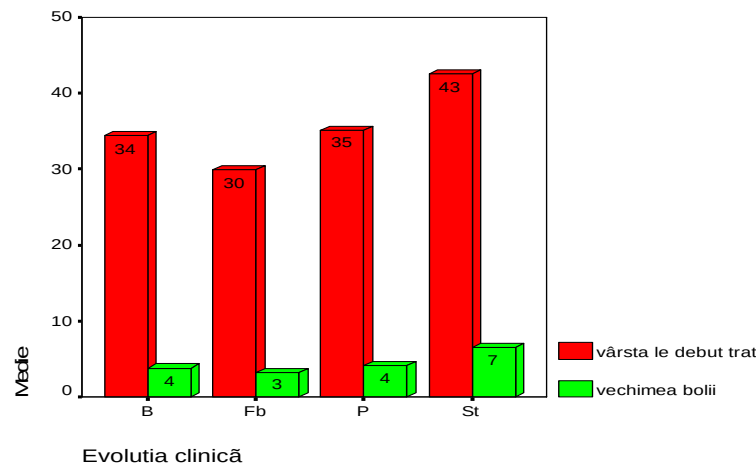
Repartiția lotului funcție de evoluția clinică



Legendă: B= bună; Fb= Foarte bună; P= Progresivitate; St= Staționară

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. Menționăm că evoluția foarte bună a însemnat practic absența puseelor și ameliorarea scorurilor EDSS, cea bună a constatat în apariția unor pusee rare, cu menținerea constantă a scorurilor EDSS, evoluția staționară a însemnat practic nemodificarea parametrilor clinici, iar ce cu progresivitate a constatat în apariția puseelor frecvente și agravarea scorurilor EDSS. Aceste 4 tipuri de evoluție au fost luate în considerare la toate loturile studiate.

Evoluția clinică 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

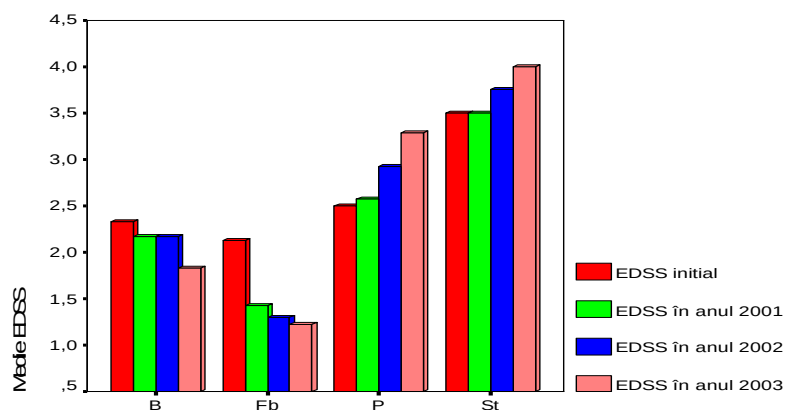
studii multicentrice că eficacitatea maximă a tratamentului imunomodulator se înregistrează la vârste mai tinere și la forme cât mai precoce diagnosticate, deci cu timp de evoluție mai scurt. Remarcăm faptul destul de surprinzător al similitudinii între cele două grupuri care au răspuns **bine**, respectiv 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.

Sublotul de pacienți care a răspuns **bine** la tratament a fost alcătuit din 6 femei și 3 bărbați, dintre care o singură femeie în formă secundar progresiv de boală, având 50 de ani la inițierea terapiei. Din punct de vedere al afectării funcționale, majoritatea au avut modificări la unul sau 2 sisteme (6 pacienți) iar restul la 3 sau patru sisteme funcționale (un singur pacient). Subgrupul care a evoluat cu **progresivitate** a fost alcătuit din 5 bărbați și 2 femei, dintre care doar 2 au fost cu formă secundar progresivă de boală la instituirea terapiei (o femeie de 29 de ani, cu o evoluție a bolii de 8 ani și un bărbat de 53 de ani și vechime a bolii de 5 ani). Din punct de vedere al afectării funcționale, toți acești pacienți au avut modificări în cel puțin trei sisteme (pacientul cu formă SP), majoritatea la 5 sisteme (3 pacienți), 2 bolnavi la 4 sisteme și unul la 6 sisteme funcționale (pacienta cu formă SP). În afară de afectarea piramidală, care a fost oricum prezentă din start la toți pacienții lotului cu Betaferon, în acest ultim subgrup, afectarea cerebeloasă și prezența fatigabilității a fost întâlnită la toți cei 7 pacienți. Putem spune deci, că din punct de vedere funcțional, prezența afectării neurologice la mai multe nivele chiar de la inițierea terapiei, independent de vechimea bolii sau de vârsta la debutul tratamentului, deoarece acestea au fost similare, este un factor de prognostic negativ care ne poate face să ne gândim la posibilitatea apariției unui grad mai mic de responsivitate la tratament. În ceea ce privește prezența fatigabilității, aceasta fiind totuși un factor supus subiectivismului, putem să ne gândim și la faptul că acești pacienți aveau un profil psihologic mai aparte, și trebuie să avem în vedere faptul că poate ar fi fost necesară și o evaluare psihologică a acestor pacienți.

Subgrupul care a răspuns **foarte bine** la tratament a fost alcătuit din 20 de pacienți, 18 femei și 2 bărbați, având în marea lor majoritate doar o afectare piramidală în grade mici, doar 6 pacienți prezentând afectarea a două sisteme funcționale, iar 2 bolnavi a trei astfel de sisteme. În mod clar, în lotul tratat cu Betaferon, evoluția favorabilă a depins de gradul de invalidare neurologică inițială, ceea ce concordă cu datele din literatură.

Subgrupul cu evoluție **staționară** a fost alcătuit din 2 pacienți, de 41, respectiv 44 de ani și o vechime a bolii de 5, respectiv 8 ani la inițierea terapiei, având o afectare multifuncțională, la nivelul a 5, respectiv 4 sisteme, cu formă de boală secundar progresivă chiar de la începutul tratamentului.

Evoluția clinică funcție de EDSS



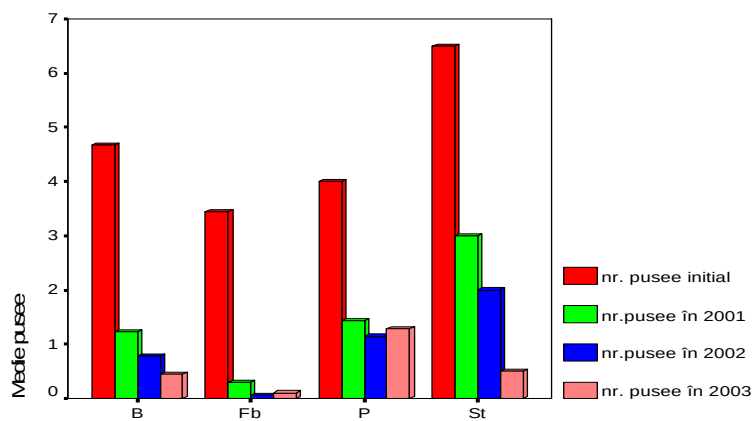
Evoluția clinică

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 responsiv (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 doi.

Evoluția clinică funcție de numărul de pusee înregistrat pe parcursul terapiei



Evoluția clinică

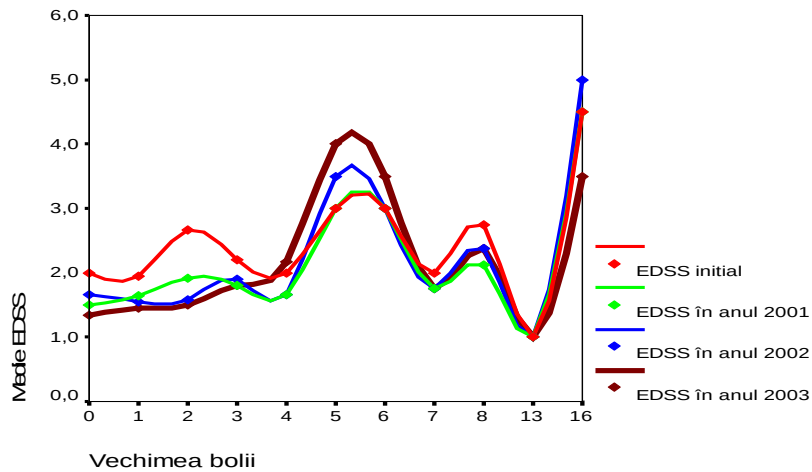
În ceea ce privește aprecierea evoluției clinice funcție de numărul de pusee înregistrat inițial și ulterior, pe parcursul tratamentului, remarcăm în mod clar faptul că, la toate cele patru subtipuri de evoluție clinică s-a înregistrat o scădere a numărului mediu de pusee pe parcursul tratamentului imunomodulator.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

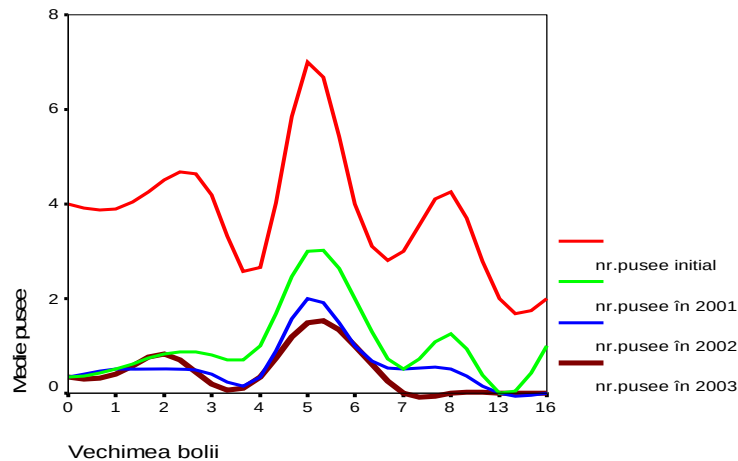
Evoluția EDSS funcție de vechimea bolii la inițierea terapiei



În ceea ce privește evoluția EDSS funcție de vechimea bolii, din graficul de mai sus se observă practic faptul că, pentru pacienți cu vechime scurtă a bolii la inițierea terapiei (în medie sub 3 ani), valorile EDSS au înregistrat o scădere semnificativă după primul an de tratament cu o consolidare a efectelor terapiei și în anii următori, acesta fiind subgrupul de pacienți care răspund cel mai bine la terapia imunomodulatoare cât mai precoce inițiată de la debutul bolii, pe când la ceilalți pacienți, cu o durată mai mare de boală la începerea tratamentului (în medie între 4 și 7 ani), valorile EDSS au rămas constante după primul an de tratament și ulterior se observă chiar o creștere a scorului EDSS în anul 2 și 3 de urmărire clinică. Acest subgrup de pacienți este practic grupul caracterizat de neresponsivitate la terapie, care în mod corect trebuie să fie declarată cel puțin după un an de tratament imunomodulator corect efectuat.

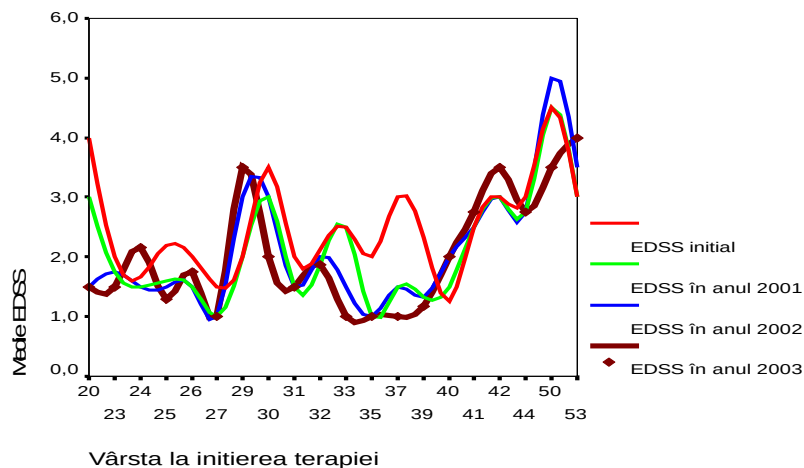
În sfârșit se mai observă și faptul că la o durată a bolii mai mare de 7 ani la inițierea terapiei, practic valorile EDSS, chiar dacă înregistrează inițial o ușoară scădere, ulterior se mențin constante, curbele evolutive suprapunându-se aproape în totalitate. Aici se încadrează cel puțin teoretic pacienții cu forme recurent remisive de boală care se apropie de pragul intrării în faza de progresivitate a bolii, când practic Betaferonul era singurul imunomodulator cu indicație terapeutică aprobată, care întârzie creșterea gradului de disabilitate neurologică, la momentul începerii urmăririi acestui lot de pacienți. După cum se știe, ulterior și Rebif a obținut, în urma studiilor clinice efectuate, înregistrarea de utilizare în formele secundar-progresive de boală.

Evoluția ratei puseelor funcție de vechimea bolii la inițierea terapiei



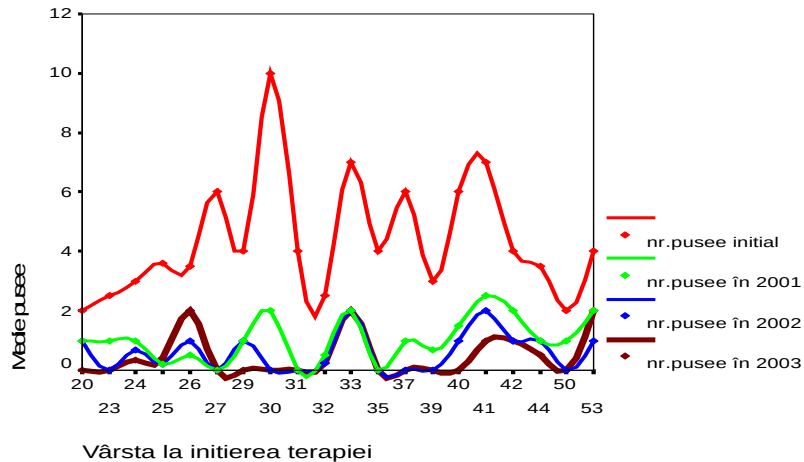
În ceea ce privește rata anuală a puseelor, din graficul de mai sus se observă faptul că, indiferent de vechimea bolii la inițierea terapiei, a avut loc o scădere semnificativă a ratei anuale a puseelor. Și în acest caz se identifică trei subtipuri de răspuns: la pacienții cu o vechime a bolii de sub 3 ani la începerea terapiei, are loc o scădere marcată a ratei puseelor din primul an de tratament, rată care se menține cvasiconstantă și în următorii 2 ani. Subgrupul de pacienți cu o vechime a bolii cuprinsă în medie între 3 și 7 ani la inițierea terapiei imunomodulatoare cu Betaferon (sunt cei care au avut cea mai ridicată rată anuală inițială a puseelor), prezintă o scădere a ratei recăderilor clinice, chiar dacă, după cum am văzut anterior, scorurile EDSS nu au înregistrat ameliorări semnificative, ceea ce indică încă odată faptul că și în acest subgrup se află pacienți care se apropie de intrarea în faza de progresivitate a bolii, când practic nu mai apar recăderi caracterizate prin identificarea puseelor clinice, ci o deteriorare progresivă a statusului neurologic. Ultimul subgrup de pacienți, și anume cei cu o durată a bolii mai mare de 7 ani la începerea terapiei imunomodulatoare, a prezentat o scădere a ratei recurențelor, iar faptul că, curba numărului de pusee din 2003 se apropie de orizontală, semnifică faptul că acești pacienți sunt cei intrați în faza de progresivitate a bolii, când nu mai apar pusee clar definite, deși disabilitatea continuă să progreseze.

Evoluția EDSS funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei



Referindu-ne la evoluția EDSS funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei, observăm din graficul de mai sus faptul că pot fi identificate mai multe subgrupuri de pacienți, și anume: cei cu vârste cuprinse între 20-27 de ani și 32-40 de ani au fost cei care au prezentat o îmbunătățire semnificativă a scorului EDSS, mai ales după 2 ani de tratament, când responsivitatea a fost maximă; cei cu vârste cuprinse între 27 și 32 de ani au prezentat practic o evoluție liniară, fără ameliorări semnificative a scorurilor EDSS, la fel ca și cei cu vârste cuprinse între 40 și 53 de ani. Se pune aici problema identificării, dacă este posibil a factorilor care au determinat **o lipsă de responsivitate** la terapie la subgrupul de pacienți cu vârste cuprinse între 27 și 32 de ani (este vorba practic de 9 pacienți, un bărbat și 8 femei, a căror vechime a bolii la inițierea terapiei se înscrie între limitele: 1-13 ani). Din punct de vedere al afectării funcționale, 4 au avut doar afectare piramidală, trei au prezentat afectarea a două sisteme funcționale, iar doi pacienți au avut afectate mai multe sisteme, deci lipsa de responsivitate a fost determinată în aceste cazuri de alți factori și nu neapărat de gradul invalidării neurologice inițiale.

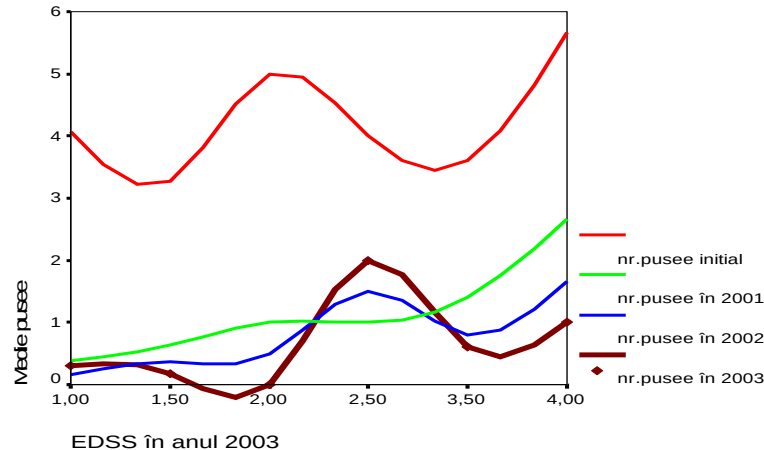
Evoluția ratei puseelor funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei



În ceea ce privește evoluția ratei anuale a puseelor funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei, din graficul de mai sus se observă practic faptul că la toate grupele de vârstă s-a obținut o scădere semnificativă a ratei anuale a puseelor, cu efect maxim după trei ani de tratament la subgrupul de pacienți cu vârste inițiale cuprinse între 29 și 37 de ani (acest subgrup a fost alcătuit din 8 pacienți, 7 femei și un bărbat), fiind interesant de determinat ce anume a dus la responsivitate maximă în acest subgrup, care se suprapune în oarecare măsură peste subgrupul nerresponsiv din punctul de vedere al evolutivității cuantificate prin scorul EDSS. Acești pacienți au avut în mare parte, în afară de afectarea piramidală, care a fost prezentă la toți pacienții din lotul cu Betaferon, o afectare a funcțiilor cerebeloase (4 pacienți), ceea ce explică în mare parte faptul că la acest subgrup de bolnavi scorul EDSS nu a suferit scăderi semnificative, fiind știut faptul că afectarea cerebeloasă este de obicei mai invalidantă din punct de vedere clinic, fiind considerată chiar un factor de prognostic nefavorabil la pacienții cu scleroză multiplă. Totuși, în ciuda acestor fapte, iată că răspunsul terapeutic a fost maxim la acest subgrup, în sensul că ei nu au mai experimentat noi pusee, în ciuda handicapului motor determinat de leziunile cerebeloase, ceea ce le-a îmbunătățit calitatea vieții. Ca urmare este important să

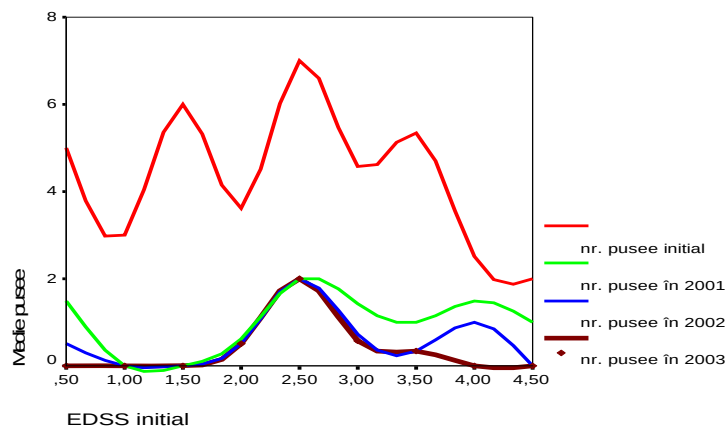
apreciem eficacitatea terapiei imunomodulatoare nu numai din perspectiva cuantificării scorului EDSS, dar și prin aprecierea ratei puseelor și aspectului general al calității vieții la acești pacienți.

Evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS după trei ani de tratament



Se observă în mod foarte clar că rata anuală a puseelor a diminuat în mod semnificativ, cu un maxim la pacienții care au avut un scor EDSS după trei ani de tratament de sub 2.00, deci forme clinice mai ușoare, cu invalidare mai mică, la care este știut faptul că terapia imunomodulatoare are efectele cele mai bune deoarece acționează la nivelul mecanismelor disimune prezente în stadiile inițiale ale bolii. Oricum este de remarcat faptul că, după trei ani de tratament, la pacienții cu scor EDSS peste 3.50, apare progresivitatea, în ciuda terapiei imunomodulatoare, datorită apariției mecanismelor anatomopatologice de neurodegenerare. Totodată observăm faptul că, efectul terapiei imunomodulatoare necesită timp, scăderea ratei puseelor efectuându-se semnificativ după primul an de tratament, ceea ce confirmă datele din literatură referitoare la perioada de timp care trebuie așteptată pentru a vedea dacă pacientul răspunde sau nu la imunomodulare, înainte de a se pune problema declarării neresponsivității la terapie și căutării unor alte alternative terapeutice. Din graficul de mai sus se observă în mod clar că evoluția ratei puseelor în anii 2, respectiv 3 de tratament a mers în paralel, cu o consolidare a efectelor imunomodulării la sfârșitul perioadei de urmărire.

Evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS inițial



Analizând evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS înregistrat inițial la începerea terapiei, observăm un lucru surprinzător la prima vedere, și anume faptul că, pacienții care au răspuns cel mai bine la tratament, respectiv cei cu scor EDSS inițial situat între 1.0 și 2.0 au fost cei care au avut o rată medie a puseelor anterior inițierii tratamentului, crescută, ceea ce indică faptul că acești pacienți reprezentau categoria cel mai responsabilă la imunomodulare deoarece erau cei la care mecanismele imune erau în plină desfășurare, și deci intervenția terapeutică cu interferon a acționat din plin prin scăderea semnificativă a ratei puseelor după trei ani de tratament, chiar după primul an. Pacienții cu scoruri EDSS cuprinse între 2.0 și 3.0, au fost cei care au avut și rata medie inițială a puseelor cea mai mare, dar și la ei s-a înregistrat totuși o scădere a ratei puseelor chiar din primul an de terapie. Cei cu scoruri EDSS peste 3.50 au fost și cei cu rată inițială a puseelor mai mică, dar cu responsivitate după trei ani de tratament mai redusă, semn că se instalase deja procesul de neurodegenerare asupra căruia imunomodulatorii nu au efecte, dar în cazul de față este vorba de Betaferon, care este singurul imunomodulator care și-a dovedit totuși utilitatea și în formele de boală cu progresivitate clinică.

4.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR LA LOTUL TRATAT CU BETAFERON

Conform coeficientului de corelație liniară parametrică Pearson, al cărui semn pozitiv semnifică existența unei corelații directe între doi parametri, adică, cu cât un parametru crește sau descrește, și celălalt parametru corelat cu primul prezintă aceeași evoluție, se observă în lotul studiat cu 38 de pacienți care au urmat tratament cu Betaferon timp de 3 ani, că există mai multe corelații distinct semnificative și semnificative între următorii parametri:

- Vârsta pacienților la inițierea tratamentului este în mod direct legată de vechimea bolii: cu cât tratamentul este inițiat la o vârstă mai tânără a pacienților și la debutul afecțiunii (deci timp de evoluție al bolii mai mic) cu atât eficacitatea terapiei a fost mai mare.
- Vârsta pacienților la inițierea terapiei s-a corelat semnificativ cu scorul EDSS de la sfârșitul primului an de tratament și distinct semnificativ cu scorul EDSS la finalul anului 2, respectiv 3 de tratament, ceea ce semnifică faptul că, cu cât terapia este începută mai devreme, la pacienți de vârstă mai tânără, cu atât eficacitatea terapiei este mai mare, cu scăderea scorului EDSS, deci ameliorarea statusului neurologic chiar după primul an, cu efecte și mai vizibile după 2 ani, efecte ce continuă și în anul 3 de tratament, confirmându-se deci și în lotul studiat principiul continuării terapiei imunomodulatoare cu Betaferon pe termen lung.
- Vechimea bolii la inițierea tratamentului cu Betaferon s-a corelat semnificativ cu valoarea EDSS după primul, respectiv al treilea an de tratament, și distinct semnificativ cu scorul EDSS de la sfârșitul anului 2 de tratament, ceea ce indică faptul că, cu cât terapia a fost inițiată mai precoce de la debutul bolii, cu atât efectele au fost mai vizibile, cu atingerea unui maxim după 2 ani de tratament, și cu efecte stabile și sigure asupra statusului neurologic și în continuare.
- Scorul EDSS inițial s-a corelat în mod distinct semnificativ cu toate scorurile EDSS calculate în anii următori, ceea ce înseamnă că, cu cât forma de boală este mai ușoară și cu o afectare neurologică mai mică, terapia cu Betaferon este mai

eficace, întârziind practic atingerea gradelor de disabilitate funcțională neurologică.

Analizând corelațiile legate de evoluția clinică cuantificată prin rata medie anuală a puseelor, înainte și după inițierea terapiei cu Betaferon, am obținut următoarele corelații în lotul studiat:

- Vârsta pacienților la inițierea terapiei s-a corelat în mod semnificativ cu rata medie a puseelor după primul an de tratament: cu cât vârsta la inițiere a fost mai mică, cu atât și numărul de pusee a scăzut mai mult.
- Rata medie inițială a puseelor, de dinainte de începerea tratamentului s-a corelat în mod distinct semnificativ cu rata medie a puseelor după primul an de tratament și semnificativ cu rata puseelor anuale din anul 2, ceea ce înseamnă că din punctul de vedere al scăderii numărului anual de pusee, eficacitatea terapiei a fost maximă în primul an de tratament, cu menținerea eficacității și în anul 2 de tratament, deci o stabilizare a eficienței terapiei în lotul studiat, cu atât mai mare cu cât formele de boală erau mai ușoare, adică cu o rată anuală medie a puseelor mai mică.
- Rata anuală medie a puseelor după primul an de tratament s-a corelat în mod distinct semnificativ cu rata anuală medie a puseelor din anul 2 de tratament cu Betaferon, ceea ce indică faptul că, cu cât responsivitatea la terapie este mai mare în primul an, cu atât și efectele pe termen lung sunt mai mari, cu atât mai mult cu cât rata medie anuală a puseelor din anul 2 de tratament s-a corelat în continuare distinct semnificativ cu rata medie anuală a puseelor după trei ani de terapie cu Betaferon.

În ceea ce privește legătura directă dintre rata anuală medie a puseelor și corul EDSS, în lotul studiat am remarcat următoarele corelații:

- Rata anuală medie a puseelor după primul an de tratament cu Betaferon s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorul EDSS înregistrat la sfârșitul fiecărui an de evoluție (2001, 2002, 2003), ceea ce indică existența unei legături puternice între eficacitatea terapiei nu numai asupra scăderii numărului de pusee dar și asupra îmbunătățirii statusului neurologic.
- Rata anuală medie a puseelor după doi ani de tratament s-a corelat în mod semnificativ cu scorul EDSS înregistrat la sfârșitul fiecărui an de tratament, ceea ce indică stabilizarea bolii sub tratament cu Betaferon în lotul studiat, și faptul că eficacitatea maximă și stabilirea pacienților responsivi la terapie se face după primul an de tratament.

4.3. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE SCORURILE FUNCȚIONALE EDSS LA LOTUL TRATAT CU BETAFERON

Conform coeficientului de corelare Pearson, există mai multe corelații distinct semnificative și semnificative legate de scorul funcțional piramidal inițial cunatificat în scorul EDSS, și anume :

- A existat o corelare distinct semnificativă între vârsta la inițierea terapiei și scorul funcțional piramidal, cu cât aceasta a fost mai înaintată și scorul piramidal a fost mai mare, deci o invalidare motorie mai accentuată. Nu trebuie uitat faptul că, în lotul tratat cu Betaferon, toți pacienții au prezentat simptome motorii (100%).
- Se observă o corelație semnificativă între vechimea bolii la inițierea terapiei și scorul funcțional piramidal.

- Scorul funcțional piramidal influențează în mod clar și distinct semnificativ scorul EDSS nu numai inițial, dar și cele înregistrate la finalul fiecărui an de tratament, având deci importanță asupra evolutivității clinice sub terapia imunomodulatoare.

În ceea ce privește legătura cu numărul anual de pusee, se observă că:

- Vârsta la debutul terapiei s-a corelat în mod semnificativ doar cu rata anuală medie a puseelor după primul an de tratament.
- Scorul funcțional piramidal a influențat distinct semnificativ rata puseelor în primul an de tratament și semnificativ în următorii ani, ceea ce indică necesitatea efectuării tratamentului imunomodulator cât mai mult timp posibil, dacă evoluția clinică este favorabilă și dacă pacientul dorește.
- Numărul inițial de pusee s-a corelat distinct semnificativ cu rata puseelor după primul an de terapie și semnificativ cu rata anuală a puseelor în al doilea an de tratament, evidențiind faptul că eficacitatea maximă a tratamentului a fost în primii doi ani, mai ales la pacienții cu o rată scăzută inițială a puseelor, deci cu forme ușoare de boală și invalidare motorie mai mică.

În ceea ce privește corelațiile legate de scorul funcțional cerebelos cuantificat inițial în scorul EDSS, funcție de evoluția clinică ulterioară cuantificată prin scorurile EDSS înregistrate la finalul fiecărui an de tratament, observăm că :

- A existat în lotul tratat cu Betaferon o corelație semnificativă între vârsta la inițierea terapiei și scorul funcțional cerebelos, fără influență legată de scorul EDSS inițial dar cu corelație semnificativă cu scorul EDSS după primul an de tratament și distinct semnificativă cu scorurile EDSS înregistrate după al doilea, respectiv al treilea an de urmărire, ceea ce indică faptul că invalidarea clinică determinată de afectarea cerebeloasă este mai lentă, dar mai gravă. Procentul pacienților care au prezentat tulburări în sfera cerebeloasă a fost de 42,1%.
- Scorul funcțional cerebelos s-a corelat semnificativ cu scorul EDSS inițial și distinct semnificativ cu scorurile EDSS înregistrate ulterior, întărind idea expusă anterior.

În ceea ce privește legătura scorului funcțional cerebelos cu rata anuală medie a puseelor, am observat că:

- A existat o corelație distinct semnificativă între scorul funcțional cerebelos și rata puseelor după primul, respectiv al doilea an de tratament, și semnificativă la finalul celui de-al treilea an, ceea ce arată faptul că eficacitatea terapiei a fost maximă în primul an de tratament, dar și necesitatea continuării acesteia cât mai mult timp posibil.

Corelația între scorul funcțional al trunchiului cerebral și scorul EDSS s-a dovedit a fi semnificativă abia la finalul celui de-al doilea an de tratament și distinct semnificativă după trei ani, relevând faptul că pacienții din lotul tratat cu Betaferon au avut un profil clinic cu o afectare destul de puțin frecventă în sfera trunchiului cerebral (23,6%), modificările din această sferă survenind pe parcurs, odată cu evoluția bolii.

În ceea ce privește corelația cu rata anuală medie a puseelor, am observat că a existat o corelație semnificativă cu rata anuală după primul an de tratament, legătura devenind distinct semnificativă în următorii doi ani de urmărire, ceea ce indică faptul că puseele cu afectare în sfera trunchiului cerebral au survenit odată cu evoluția bolii, chiar sub tratament imunomodulator.

Scorul funcțional senzitiv s-a corelat doar semnificativ cu scorurile EDSS după al doilea, respectiv al treilea an de tratament, ceea ce indică o importanță mai mică a afectării sensibilității în lotul studiat, mai ales că procentul afectării senzitive a fost de doar 5,26% din totalul lotului.

În ceea ce privește existența unei legături între scorul funcțional senzitiv și rata medie anuală a puseelor, se observă că, în lotul tratat cu Beteferon nu a existat nici o corelație între acești factori, eventualele pusee cu afectare senzitivă fiind de cele mai multe ori mai puțin invalidante și deseori trecute cu vederea atât de pacienți cât și de medici.

Legătura dintre scorul funcțional sfincterian și scorurile EDSS s-a dovedit a fi semnificativă după doi ani de tratament și distinct semnificativă la finalul celui de-al treilea an de terapie imunomodulatoare, indicând practic faptul că, afectarea funcției sfincteriene în lotul studiat a apărut pe parcurs, odată cu evoluția bolii, având impact asupra caracteristicilor clinice, fiind vorba de o afectare cronică, deseori invalidantă și destul de puțin influențată terapeutic. Din punct de vedere procentual proporția pacienților cu tulburări sfincteriene a fost de 31,57% din lotul tratat cu Betaferon.

În ceea ce privește legătura cu numărul mediu anual al puseelor, se observă că a existat o corelație distinct semnificativă între scorul funcțional sfincterian și rata medie anuală a puseelor în primul, respectiv al doilea an de tratament, și semnificativă la finalul celui de-al treilea an, sugerându-se astfel faptul că puseele cu afectare în sfera sfincteriană au un impact clinic major, influențând și aspectele sociale și de calitate a vieții acestor bolnavi. Corelațiile legate de scorul funcțional vizual nu au fost semnificative în lotul tratat cu Betaferon, modificările în sfera vizuală întâlnindu-se la puțini pacienți (13,15%) și fiind de intensitate ușoară, fără a se putea stabili legături directe nici cu scorurile EDSS și nici cu rata medie anuală a puseelor.

În mod similar, legăturile determinate de scorul funcțional al stării mentale nu au fost semnificative, neinfluențând nici scorurile EDSS și nici rata medie anuală a puseelor în lotul studiat, deoarece proporția acestora a fost de doar 2,63% din totalul lotului.

În ceea ce privește corelația dintre scorul funcțional determinat de alte manifestări clinice, în speță fatigabilitatea, observăm că, acesta s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorurile EDSS atât inițial, cât și pe parcursul terapiei, indicând faptul că această manifestare clinică frecvent întâlnită, uneori subestimată atât de pacienți cât și de medici influențează în mod clar starea clinică. Fatigabilitatea a fost prezentă la 34,21% dintre pacienții aflați în tratament cu Betaferon.

Scorul funcțional determinat de prezența fatigabilității s-a corelat deasemenea în mod distinct semnificativ cu rata medie anuală a puseelor după primul, respectiv cel de-al doilea an de terapie imunomodulatoare cu Betaferon, încând faptul că deseori accentuarea acestui simptom a precedat o recădere clinică.

4.4. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE PARAMETRILOR BIOLOGICI LA LOTUL TRATAT CU BETAFERON

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/mm³
- ✓ Trombocite: între 150000-450000/mm³
- ✓ 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 repartitia funcție de sex, după cum se observă din graficul de mai sus, 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 sublotul 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.

De asemenea, în mod surprinzător, valorile normale ale parametrilor biologici s-au întâlnit la pacienții cu o medie anuală inițială a puseelor mai ridicată, spre deosebire de cei la care au apărut modificările biologice, care au avut o rată medie anuală inițială a puseelor mai scăzută. Defapt este vorba de pacienți cu un timp mediu de evoluție a bolii mai mic decât media întregului lot, deci cu un timp mai scurt de la apariția simptomelor până la inițierea terapiei imunomodulatoare.

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 repartitia 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

La finalul celui de-al treilea an de tratament, nici unul dintre pacienții de sex masculin nu au prezentat modificări hematologice, toate tulburările hematologice survenind la pacienți de sex feminin după cum am detaliat și mai sus. Per global, în sublotul de femei, doar 68% nu au prezentat modificări hematologice.

Trebuie menționat faptul că, toate aceste tulburări hematologice au fost ușoare sau moderate și nu au determinat întreruperea terapiei cu Betaferon. În cele două cazuri de asociere a trombocitopeniei cu anemia la finalul celui de-al treilea an de terapie s-a administrat o cură scurtă de tratament cortizonic (în speță dexametazonă), fără a se întrerupe terapia imunomodulatoare, pentru ameliorarea constantelor biologice.

4.5. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE LA LOTUL TRATAT CU BETAFERON

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 repartitia funcție de sex, ameliorarea aspectelor imagistice s-a observat la sublotul 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.

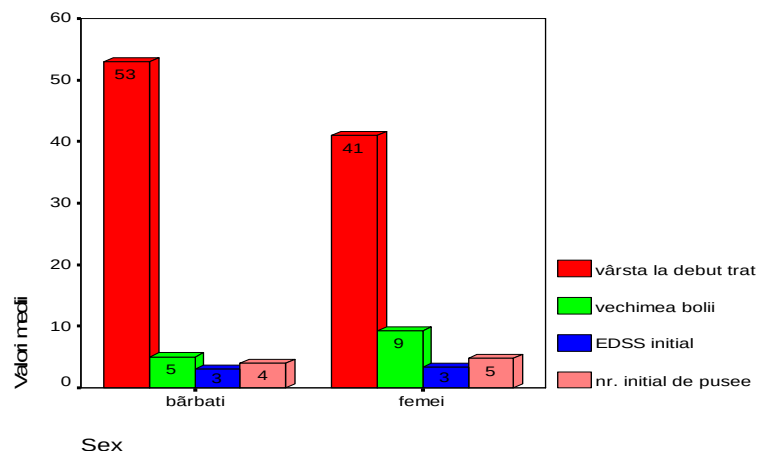
4.6. INTERPRETAREA DATELOR ÎN LEGĂTURĂ CU EVOLUȚIA PARAMETRILOR DE APRECIERE A CALITĂȚII VIEȚII LA LOTUL TRATAT CU BETAFERON

În acest capitol, vom analiza pe rând datele privind Chestionarul “Calitatea vieții”, apoi le vom corela cu rezultatele examenului RMN și cu evoluția scorului EDSS la pacienții cu SM-recurent remisivă participanți la studiul nostru, aflați în tratament cu Interferon b - 1b. Aceste rezultate au fost prezentate sub forma unei lucrări poster la al 9-lea Congres al EFNS, care a avut loc la Paris, în septembrie 2004 (“Quality of life assessment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients on long term treatment with interferon beta-1b”).

Din totalul lotului de 38 de pacienți aflați în tratament cu Betaferon, au răspuns la chestionarul de apreciere a calității vieții 22 de pacienți, toți cu formă recurent-remisivă de boală, ceea ce reprezintă 57,89% din totalul lotului, fiind vorba de 18 femei și de 4 bărbați, cu o vârstă medie de 31,1 ani. Pacienții au fost monitorizați anual sau bianual printr-un consult neurologic complet, examen RMN, teste serologice, scor EDSS și chestionarul “Calitatea vieții”. Din cele 54 de întrebări din formular, am selectat 10 parametri mai reprezentativi pentru vârsta tânără a pacienților (medie 31 ani), și anume: capacitatea de muncă, contactele sociale, prezența fatigabilității, percepția bolii și atitudinea față de aceasta, capacitatea de concentrare, prezența suportului familial, dependența de alte persoane, calitatea vieții sexuale, tulburările de somn, prezența disfuncției sfincteriene.

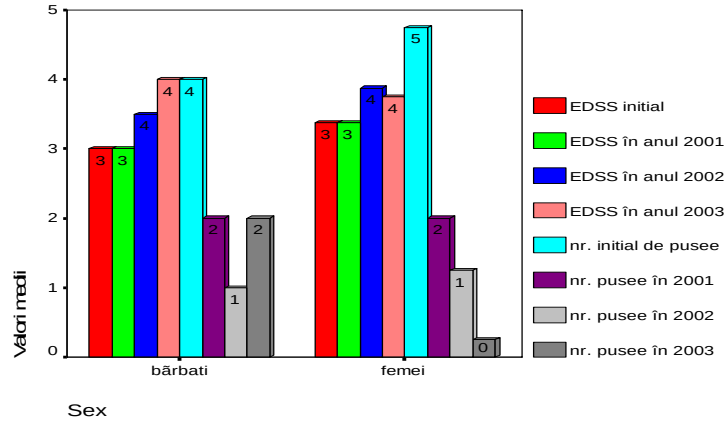
4.7. SUBLOTURILE

Sublotul de pacienți tratați cu Betaferon, cu formă secundar-progresivă de boală de la debutul terapiei, a fost alcătuit din 4 femei (având vârsta medie de 41 de ani, cu o vechime medie a bolii de 9 ani la inițierea terapiei, cu EDSS inițial mediu de 3.0 și un număr mediu de pusee anterior începerii tratamentului de 5) și un bărbat de 53 de ani, cu o vechime a bolii de 5 ani, EDSS inițial de 3.0 și o rată medie anuală a puseelor de 4 înainte de începerea tratamentului cu Betaferon.



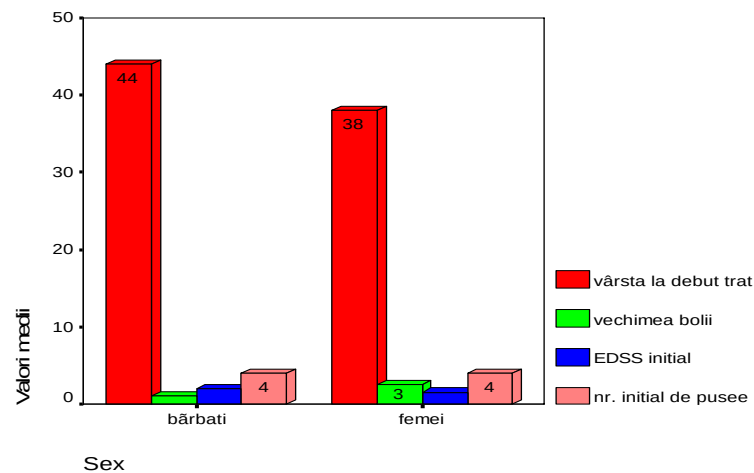
Observăm că, în comparație cu întregul lot tratat cu Betaferon, pacienții cu formă secundar progresivă de boală au avut atât vârsta medie, cât și vechimea medie a bolii la valori mai ridicate, precum și valorile EDSS inițial, chiar dacă rata medie anuală a puseelor a fost similară, ceea ce este compatibil cu faptul deja enunțat conform căruia, atunci când apare progresivitatea clinică, deci injuria axonală cronică ireversibilă,

fenomenele inflamatorii diminuează în intensitate, astfel încât pacienții nu mai prezintă pusee clar definite atât de pregnant ca în faza recurent-remisivă a bolii. Se observă din graficul de mai jos că, terapia cu Betaferon a fost eficace din punct de vedere al reducerii numărului anual mediu de pusee, dar progresivitatea bolii a continuat, fapt manifestat prin creșterea scorurilor EDSS.

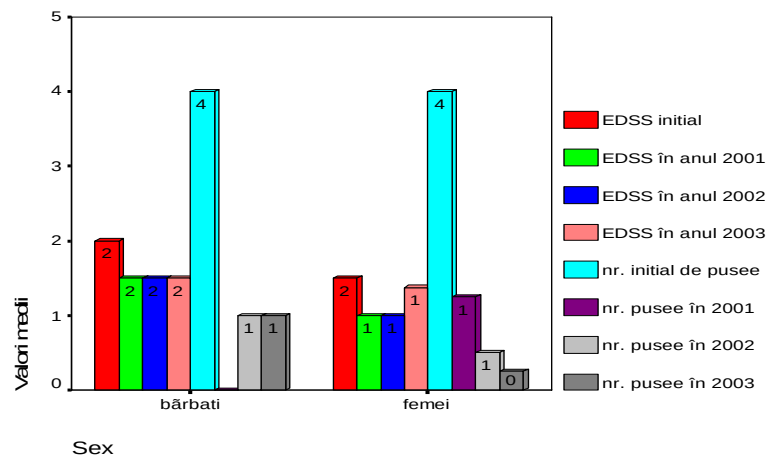


Am comparat acest lot cu unul similar ca vârstă inițială și sex, alcătuit din pacienți cu formă recurent-remisivă de boală, pentru a vedea dacă se pot identifica similitudini clinice. A fost vorba de un sublot alcătuit din 4 femei (cu o vârstă medie inițială de 38 de ani) și un bărbat de 43 de ani la instituirea terapiei, având un număr anual mediu de pusee similar, dar bineînțeles cu alt timp mediu de evoluție al bolii, precum și cu scoruri EDSS inițiale mult mai mici, fiind vorba de forme recurent remisive de boală.

Comparație RR vârstă-sex

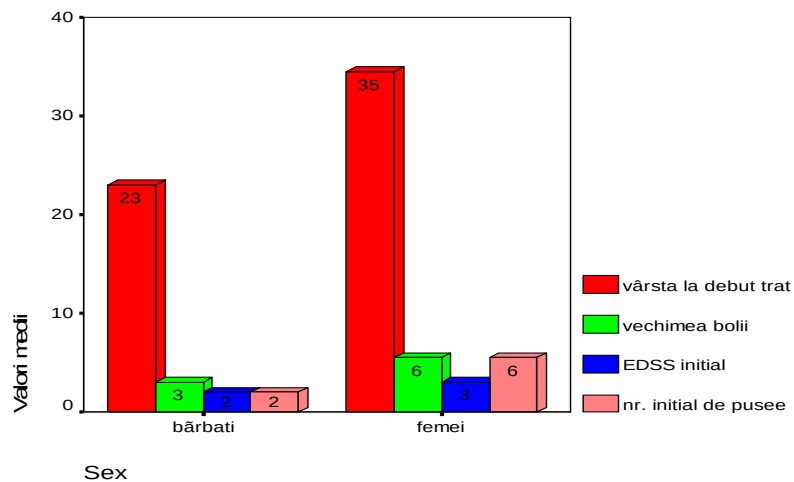


Se observă deasemenea, conform graficului de mai jos, o evoluție favorabilă a pacienților, cu o scădere evidentă a ratei anuale medii a puseelor precum și a scorurilor EDSS.

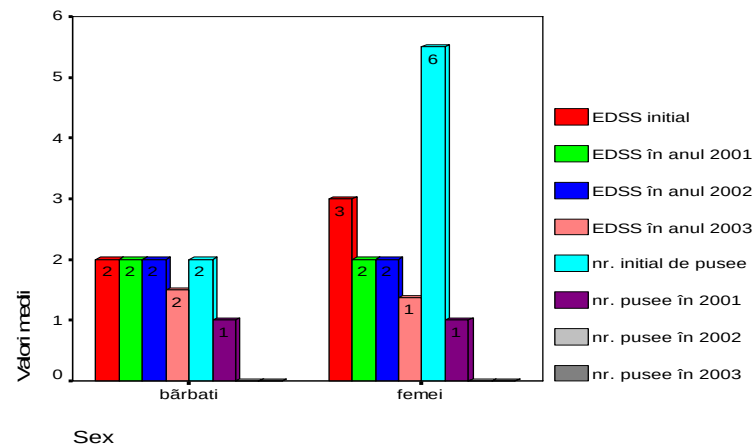


Deasemenea, am realizat un sublot de comparație alcătuit din pacienți cu forme recurent-remisive de boală, similari din punctul de vedere al vechimii bolii, dar și a EDSS-ului inițial cu sublotul de pacienți care au avut formă progresivă de boală. A fost vorba de 4 femei cu o vârstă medie inițială de 35 de ani, având o vechime medie de 6 ani și un scor mediu EDSS de 3.0 la inițierea terapiei cu Betaferon, precum și de un bărbat de 23 de ani cu o vechime a bolii de 3 ani și un EDSS inițial de 2.0.

Comparație RR vechime-EDSS inițial

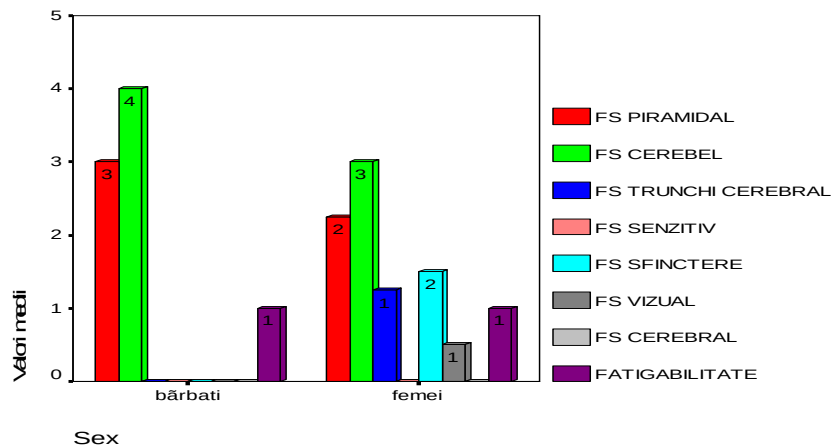


Evoluția acestui sublot sub terapie imunomodulatoare cu Betaferon a fost favorabilă atât din punctul de vedere al scăderii numărului mediu anual de pusee cât și al scorurilor EDSS, după cum se observă din graficul de mai jos.



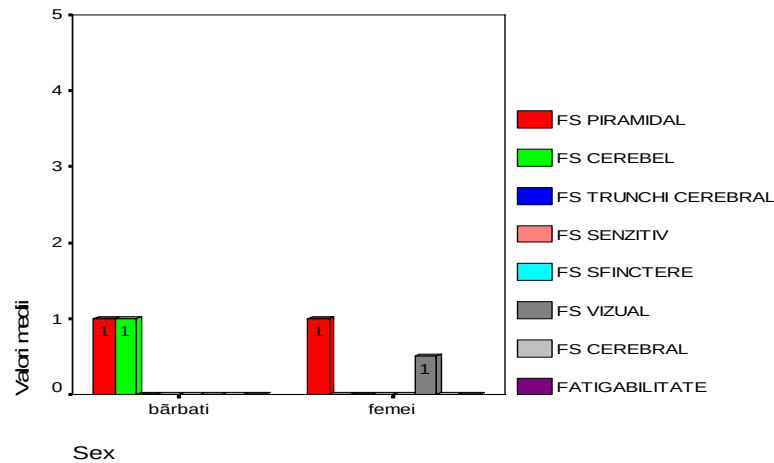
În concluzie, toate cele trei subloturi au avut o evoluție clinică favorabilă, desigur mult mai bine exprimată clinic la formele recurent remisive de boală, decât la cele secundar progresive.

Scorurile funcționale în sublotul de pacienți cu formă secundar progresivă de boală



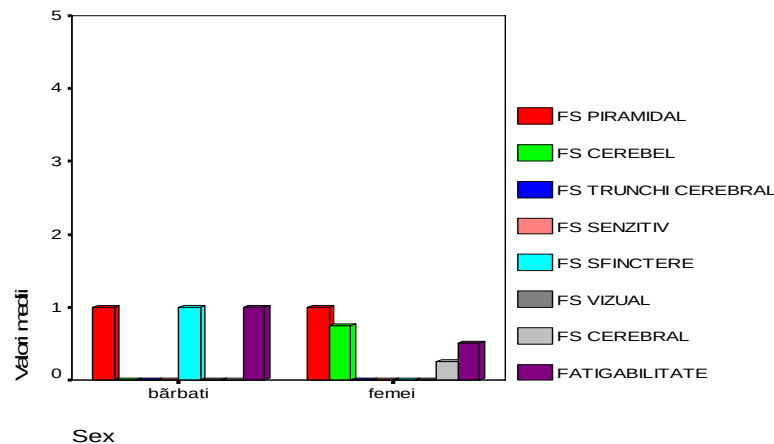
Se observă că, pacienții cu forme secundar progresive de boală au avut o predominanță a afectării piramidale și cerebeloase, având invalidare motorie mai mare, precum și prezența fatigabilității ca factor implicat desigur cu subiectivitate în cuantificarea stării clinice a acestor pacienți, fiind vorba de bolnavi cu un timp mai lung de evoluție al bolii per ansamblu, deci și cu fenomene psihologice conexe (în special prezența depresiei reactive, precum și începutul instalării afectării cognitive asociate bolii) care interferează desigur cu evaluarea lor obiectivă.

Scorurile funcționale în subplotul de comparație similar ca vârstă și sex



Sublotul de comparație similar ca vârstă inițială și sex a avut în mod clar o afectare motorie mult mai mică, desigur fiind vorba de pacienți cu un timp de evoluție al bolii mult mai mic.

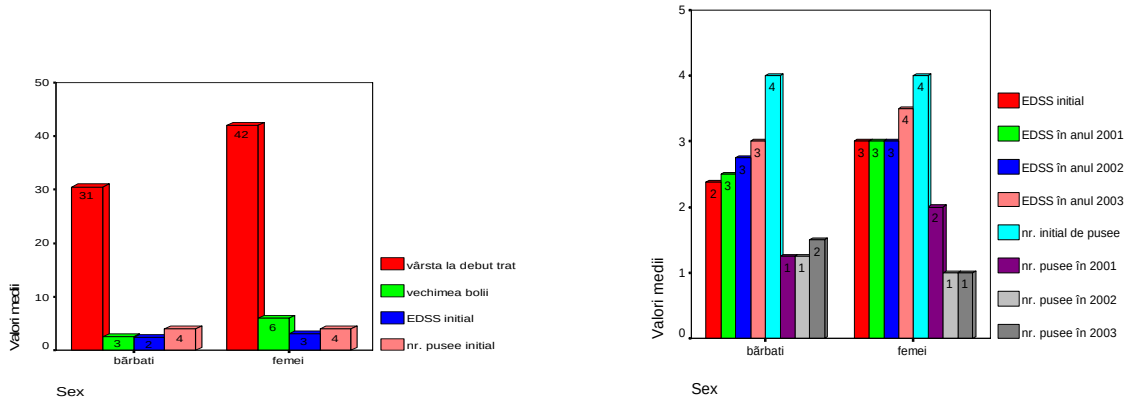
Scorurile funcționale în subplotul de comparație similar ca vechime a bolii și scor EDSS



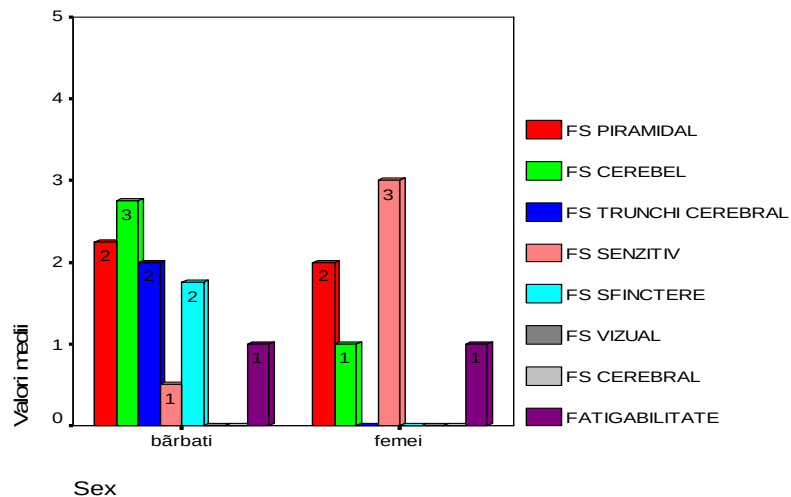
Sublotul de comparație similar ca vechime a bolii și scor EDSS inițial a avut o afectare piramidală similară cu celălalt lot de comparație, dar în mod surprinzător, am remarcat prezența fatigabilității la fel de pregnant ca în subplotul cu forme secundar progresive de boală. Se pare că, cel puțin în subploturile studiate prezența fatigabilității a fost direct proporțional legată de vechimea bolii, fapt la care contribuie desigur componenta subiectivă determinată de apariție depresiei reactive la boală.

Am mai identificat un alt subplot, alcătuit din pacienți care au fost inițial într-o formă recurent-remisivă de boală atunci când s-a început tratamentul cu Betaferon, pentru ca, pe parcursul celor 3 ani de urmărire, în ciuda administrării terapiei imunomodulatoare, boala să progreseze, astfel încât la finalul celor trei ani ei erau în forma secundar-progresivă de boală. Este vorba în acest caz de o femeie de 42 de ani, cu o vechime a bolii de 6 ani la începerea terapiei, cu EDSS inițial de 3.0 și o rată medie anuală inițială de 4 și patru bărbați cu vârsta medie de 31 de ani, o vechime medie a bolii de 3 ani, EDSS inițial mediu de 2 și o rată medie anuală a puseelor de 4 (acești pacienți au avut practic

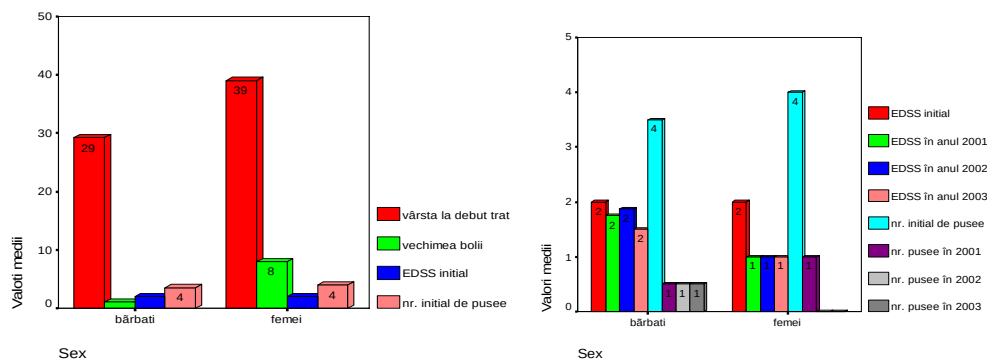
comparativ cu întreg lotul, toți parametrii la valori mai scăzute, cu excepția ratei medii anuale a puseelor). Este posibil ca acești pacienți să facă parte din lotul de pacienți practic neresponsivi la terapia imunomodulatoare. Este interesant faptul că această evoluție a apărut mai ales la pacienți de sex masculin, de vârstă medie relativ tânără, nu foarte invalidați clinic inițial și cu o vechime relativ scurtă a bolii la inițierea terapiei. Din punct de vedere al scorurilor funcționale a fost vorba de pacienți cu afectare piramidală și mai ales cerebeloasă, dar la care au existat și semne de atingere a trunchiului cerebral precum și al sistemului sfincterian, precum și cu prezența fatigabilității, de această dată chiar dacă timpul mediu de evoluție al bolii a fost mai scurt.



Scorurile funcționale în sublotul care a evoluat spre progresivitate

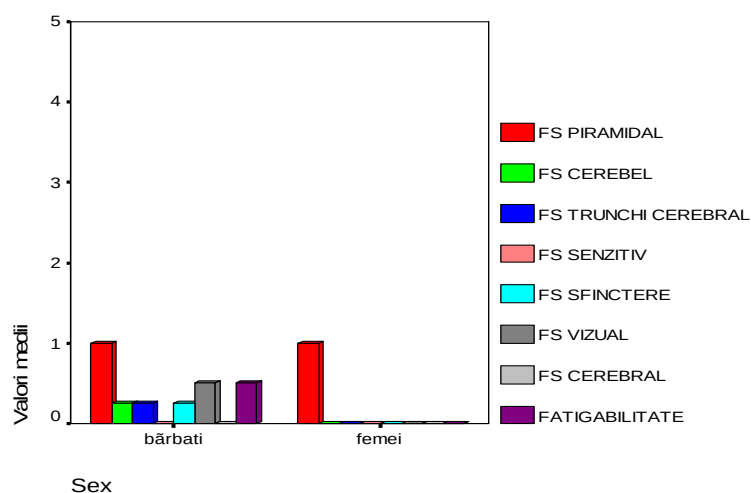


Am vrut să realizez o comparație evolutivă a acestui sublot de pacienți care au evoluat spre progresivitate cu un sublot de pacienți similari ca vechime a bolii și scor EDSS inițial pentru a vedea dacă se pot identifica factorii care ar predispuce la evoluție spre progresivitate, astfel încât măcar după un an de tratament imunomodulator să putem fi capabili să identificăm pacienții potențial neresponsivi.



Evoluția clinică a fost favorabilă mai ales din punct de vedere al scăderii ratei medii anuale a puseelor, cu o scădere mai puțin spectaculoasă a scorurilor EDSS, care s-au menținut practic constante.

Scorurile funcționale în sublotul similar ca vechime și scor EDSS



Deși vechimea bolii a fost similară, la fel ca și scorurile EDSS inițiale, afectarea funcțională motorie a fost mult mai mică, dealfel ca și cea sfincteriană, dar deasemenea cu prezența fatigabilității, posibil ca aceasta din urmă să fie legată de un anumit subtip psihologic al pacienților, și ar fi fost poate util dacă am fi putut realiza un profil psihologic al acestor pacienți.

5. LOTUL DE PACIENȚI ÎN TRATAMENT CU REBIF

5.1. STRUCTURA ȘI CARACTERISTICILE LOTULUI

Lotul de pacienți aflați în tratament cu Rebif, a fost alcătuit din **40** de pacienți cu scleroză multiplă, care au fost urmăriți timp de 2 ani, din anul 2004 până în anul 2006, având următoarele **caracteristici inițiale**, deci la instituirea terapiei:

- ✓ Din punct de vedere al repartiției pe **sex**:
 - 27 de femei
 - 13 bărbați
- ✓ Din punct de vedere al **forme** de boală:
 - toți pacienții aveau formă RR
- ✓ Din punct de vedere al **vârstei medii** a pacienților:

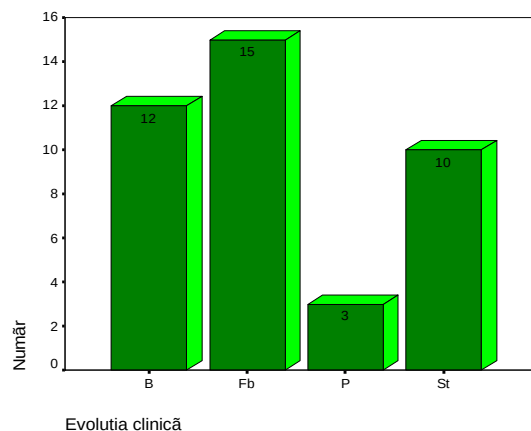
- 37,05 ani la întreg lotul
 - 38,67 ani la lotul de femei
 - 33,69 ani la lotul de bărbați
- ✓ Din punct de vedere al **vechimii bolii**:
- o medie de 6,83 ani de boală
- ✓ Din punct de vedere al **numărului de pusee anuale** avute înainte de inițierea tratamentului:
- o medie de 3,68 pusee/an
- ✓ Din punct de vedere al stării clinice, evaluate prin **scorul EDSS inițial**:
- o medie a EDSS de 2.36

Majoritatea pacienților din lot, peste jumătate (57,5%) aveau un scor EDSS inițial de sub 2.00, având în consecință un status neurologic bun. Pacienții cu scoruri mai mari sau egal cu 3.00 au fost în proporție de 35%.

S-a observat că, în subplotul de femei, toți parametrii urmăriți au fost mai mari, acestea prezentând în medie o vechime a bolii mai mare cu trei ani și un scor EDSS inițial mai mare cu un punct, deci forme de boală mai vechi și cu invalidare mai mare, deși dacă ne raportăm la vârsta medie la debutul bolii, putem considera că aceasta a fost similară în cele două subploturi, de 29 de ani la bărbați și de 31 de ani la femei.

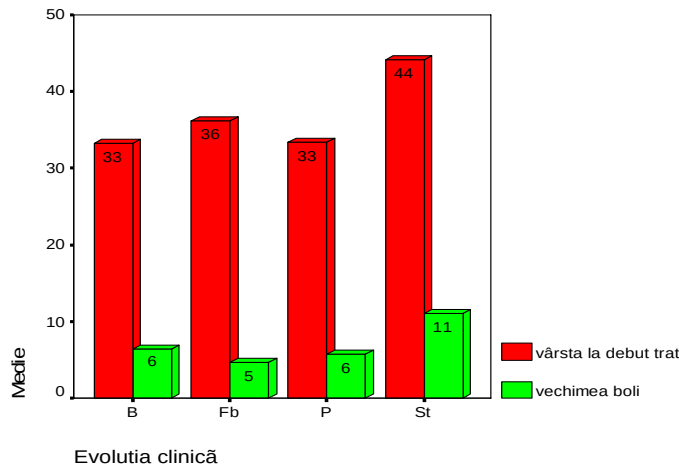
- ✓ Din punct de vedere al afectării funcționale stabilite la examinarea clinică și cuantificată prin **scorurile funcționale** utilizate la stabilirea finală a scorului EDSS:
- Funcțiile piramidale: afectate la 24 de pacienți (60%)
 - Funcțiile cerebeloase: afectate la 10 pacienți (25%)
 - Funcțiile trunchiului cerebral: afectate la 17 pacienți (42,5%)
 - Funcțiile senzitive: afectate la 20 pacienți (50%)
 - Funcțiile sfincteriene: afectate la 18 pacienți (45%)
 - Funcțiile vizuale: afectate la 9 pacienți (22,5%)
 - Funcțiile mentale: nu au fost afectate la nici un pacient
 - Alte funcții afectate: prezența fatigabilității la 11 pacienți (27,5%)

Repartiția lotului funcție de evoluția clinică



Observăm faptul că peste jumătate din pacienți a prezentat o evoluție clinică foarte bună (37,5%) și bună (30%), la 25% dintre pacienți evoluția a fost staționară, deci oricum putem spune că au înregistrat un beneficiu terapeutic prin faptul că boala nu a mai prezentat progresivitate, și doar 7,5%, respectiv în număr absolut doar 3 pacienți au prezentat o progresivitate a bolii pe parcursul terapiei cu Rebif timp de 2 ani.

Evoluția clinică funcție de vârsta inițială și vechimea bolii



Ceea ce se observă din graficul de mai sus este faptul că evoluția clinică cea mai bună a fost obținută la pacienții cu vechimea medie a bolii cea mai mică, deci cei la care tratamentul s-a inițiat cel mai precoce de la diagnosticul cert de scleroză multiplă. Sublotul la care s-a obținut totuși din punct de vedere clinic o evoluție staționară a fost alcătuit din pacienții cu vârsta inițială medie și vechimea bolii cele mai mari, deci la care oricum așteptările referitoare la beneficiul terapiei imunomodulatoare erau mai mici încă de la debut, însă chiar faptul că acești pacienți nu au mai prezentat progresivitate a bolii (care oricum apare după o evoluție medie a bolii de peste 10 ani) poate fi considerat un aspect benefic al tratamentului cu Rebif. Din nou, remarcăm similitudinea celor două subloturi care au răspuns bine, respectiv au prezentat progresivitate pe parcursul terapiei, și anume aceeași vârstă medie inițială de 33 de ani și aceeași vechime medie a bolii la inițierea terapiei de 6 ani, ceea ce ridică din nou problema **diferențelor** clinice dintre pacienți, a afectărilor funcționale și a identificării unor factori posibili care să determine evoluția diferită în ciuda formelor de boală similare la inițierea terapiei imunomodulatoare. Diferența de un singur an în plus în ceea ce privește vechimea bolii, față de grupul care a răspuns cel mai bine la tratament, dar de 3 ani în minus în ceea ce privește vârsta la inițierea terapiei ne face să ne gândim la faptul că, în lotul studiat a fost mai importantă vechimea bolii și mai puțin vârsta la inițierea terapiei.

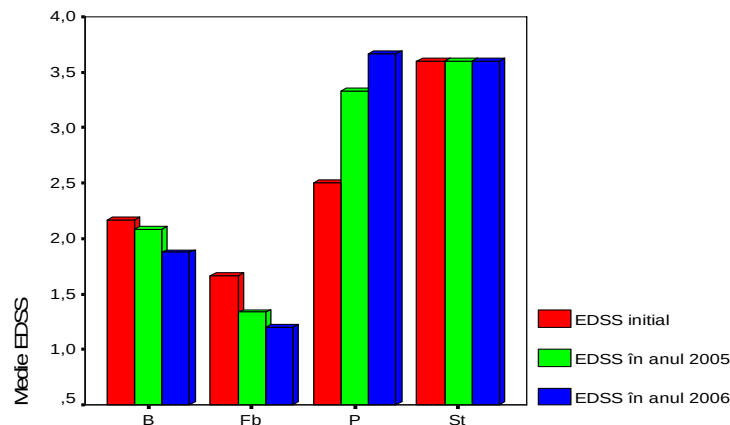
Subgrupul care a răspuns **bine** la tratament a fost alcătuit din 8 femei și 4 bărbați, iar din punct de vedere al afectării funcționale pe sisteme, doar 2 paciente au avut o afectare solitară a unui singur sistem, restul au prezentat manifestări la nivelul a două sisteme (5 pacienți) sau mai multe (5 pacienți). Subgrupul care a prezentat **progresivitate** a fost alcătuit din trei paciente, dintre care una singură a avut doar o afectare solitară de sisteme funcționale, celelalte două prezentând manifestări la nivelul a 4, respectiv 5 sisteme, inclusiv cu prezența fatigabilității. Ca urmare în acest caz, spre deosebire de analiza

realizată la lotul de pacienți tratați cu Betaferon, nu putem găsi în mod clar o diferență care să ne facă să concluzionăm de ce unii pacienți au avut responsivitate la terapie și alții nu, singurul element de diferențiere fiind prezența fatigabilității, ceea ce ne îndreaptă din nou spre ideea profilului psihologic al acestor pacienți.

Subgrupul care a avut răspuns **foarte bun** la terapia cu Rebif, a fost alcătuit din 6 bărbați și 9 femei, șapte dintre aceștia având o afectare unică de sisteme funcționale, iar ceilalți prezentând manifestări la nivelul a cel puțin două sau mai multe sisteme funcționale. În acest caz, vechimea mai mică a bolii la inițierea terapiei a fost cea care a determinat probabil un grad mai mare de responsivitate la tratament.

Subgrupul la care evoluția a fost **staționară**, a fost alcătuit din 8 femei și 2 bărbați, toți prezentând afectare funcțională a două sau mai multe sisteme funcționale. Afectarea piramidală a fost prezentă la 9 pacienți, cea sfincteriană la 7 pacienți, cea cerebeloasă la 5 pacienți, iar cea senzitivă la 4. Putem considera că handicapul motor în grade mai accentuate și prezența tulburărilor sfincteriene reprezintă un marker al faptului că terapia imunomodulatoare e mai puțin eficace, cu atât mai mult cu cât aceste manifestări clinice erau prezente la pacienți cu o vârstă medie inițială mai mare și cu o vechime a bolii mai mare la inițierea terapiei.

Evoluția clinică funcție de EDSS

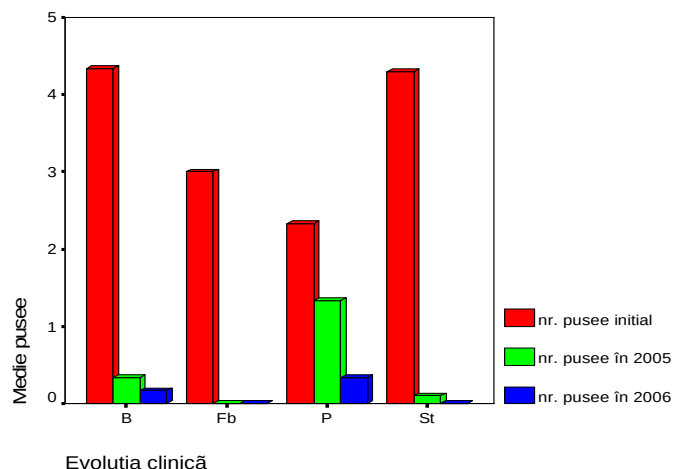


Evoluția clinică

Se observă în mod foarte clar faptul că, sublotul care a răspuns **cel mai bine** la tratamentul cu Rebif timp de doi ani a fost alcătuit din pacienții care au înregistrat inițial scorurile EDSS cele mai mici (o medie de 1.7), deci cu forme clinice ușoare, cu invalidare neurologică minimă, acești pacienți înregistrând chiar pe parcursul terapiei o ameliorare a statusului neurologic, cuantificat clinic prin scorurile EDSS care s-au ameliorat (1.4 în anul 2005 și 1.2 în anul 2006). Aceeași caracteristică a avut-o și sublotul de pacienți care a răspuns **bine** la tratament, acești pacienți pornind însă de la scoruri EDSS inițiale mai mari în medie cu aproape un punct față de cei care au răspuns foarte bine la tratament (2.2), ajungând ulterior la o medie EDSS de 2.1, respectiv 1.8 la finalul anului al doilea de urmărire clinică. După cum era de așteptat, sublotul care a prezentat **progresivitate** a avut un scor EDSS inițial mai mare (2.5), iar pe parcursul urmăririi clinice de 2 ani acești pacienți au înregistrat o agravare a statusului neurologic (scorurile EDSS au fost în medie de 3.4, respectiv 3.6 după 2 ani de tratament, deci o creștere a scorului EDSS de 1 punct, ceea ce denotă în mod clar o evolutivitate clinică), cu apariția

progresivității în ciuda terapiei imunomodulatoare, alcătuind practic grupul de pacienți neresponsivi la acest tip de tratament (acest fapt era normal să fie declarat după primul an de tratament, cu sistarea acestuia și luarea în considerare a unor eventuale alte căi de abord terapeutic, ca să nu mai subliniem faptul că, după doi ani de urmărire acești pacienți trebuiau în mod normal să fie excluși dintre beneficiarii terapiei imunomodulatoare). Despre sublotul care a prezentat o evoluție **staționară** pe parcursul terapiei (având un EDSS mediu de 3.5), trebuie spus că este posibil ca ei să fi fost oricum într-o stare de stagnare a evolutivității bolii după 11 ani de evoluție înainte de inițierea terapiei, și nu putem ști în mod cert că această stagnare a bolii se datorează terapiei imunomodulatoare sau reprezintă o evoluție oarecum naturală a bolii, dar după cum am spus anterior, chiar faptul că se poate produce această întârziere a progresivității bolii reprezintă un beneficiu terapeutic pentru acești bolnavi și nu ar fi etic să îi privăm de acesta, însă dacă ne gândim că pot exista pacienți cu forme clinice la debut care ar avea beneficii mult mai mari de la terapia imunomodulatoare precoce inițiată, iar numărul de bolnavi care pot beneficia de acest program este totuși limitat, trebuie să ne gândim că etica medicală în acest caz este o capcană pentru medicul curant, care devine din păcate veriga finală a unui sistem financiar care nu poate susține acest tip de tratament pentru toți pacienții care ar putea beneficia de el.

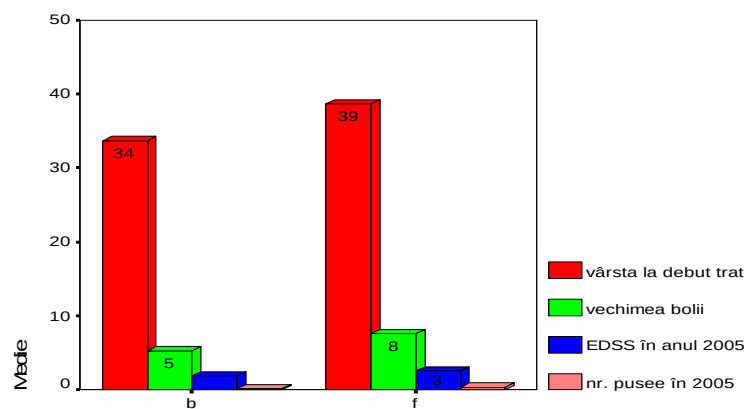
Evoluția clinică funcție de numărul de pusee înregistrat pe parcursul terapiei



În ceea ce privește interpretarea datelor referitoare la evoluția clinică globală pe parcursul a doi ani de tratament cu Rebif, în corelație cu media anuală a puseelor, se observă că în toate cele patru subloturi a avut loc o scădere a ratei anuale a puseelor. Subgrupul de pacienți care a răspuns **cel mai bine** la tratament a pornit de la o rată medie anuală a puseelor de aproximativ 3, iar pe parcursul celor 2 ani de urmărire, nu s-a înregistrat nici un puseu la acești pacienți. În subgrupul care a răspuns **bine** la tratament numărul inițial mediu de pusee a fost de peste 4, iar pe parcursul primului an de urmărire clinică, doar 4 pacienți (din 12) au mai prezentat câte un puseu, iar în al doilea an, doar la doi pacienți s-a mai înregistrat câte un puseu. Chiar și în subloturile care au prezentat progresivitate, respectiv o evoluție staționară pe parcursul tratamentului cu Rebif, rata medie anuală a puseelor a scăzut: în subgrupul caracterizat prin **progresivitate** s-a pornit de la o medie anuală a ratei puseelor de peste 2, pentru a se ajunge la o medie anuală de peste 1 după un an de tratament și la o medie anuală de sub 1 în al doilea an de urmărire clinică, iar în

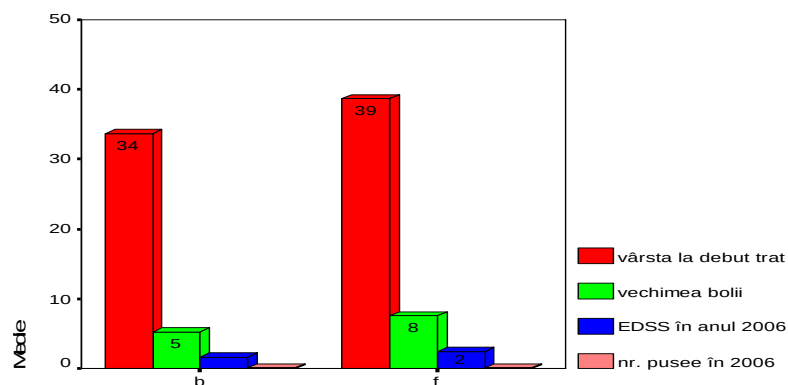
sublotul care a evoluat **staționar**, s-a pornit de la o medie anuală inițială a puseelor anuale de peste 4, pentru a se ajunge practic după 2 ani de tratament să nu se mai înregistreze nici un puseu la acest subgrup de pacienți. Dacă facem însă corelația dintre evoluția clinică în cele patru subgrupuri cu media anuală a puseelor și scorul EDSS mediu, vedem în mod foarte clar că în loturile care au răspuns foarte bine, respectiv bine la tratament există un paralelism între cele două variabile, pe când în subloturile care au evoluat cu progresivitate, respectiv au înregistrat o stagnare a bolii, există o corelație inversă între evoluția clinică apreciată prin cuantificarea scorurilor EDSS (care au crescut, respectiv au rămas nemodificate) și numărul anual mediu de pusee care s-a redus și la aceste subgrupuri. Această constatare are următoarea semnificație: la subgrupul care a evoluat cu progresivitate, aceasta s-a datorat instalării procesului de neurodegenerare axonală, care nu este legat de manifestările clinice acute, deci de prezența puseelor, ceea ce confirmă încă o dată faptul că acești pacienți reprezentau subgrupul neresponsiv la imunomodulare, iar în subgrupul care a prezentat o evoluție staționară, deși scorurile EDSS au rămas constante, numărul de pusee s-a redus dramatic, ceea ce indică încă o dată faptul că acești pacienți au un oarecare beneficiu în urma terapiei imunomodulatoare cel puțin din perspectiva stagnării evoluției și al reducerii semnificative a recăderilor anuale, ridicându-se la acest subgrup doar problema eticii medicale din punctul de vedere expus anterior.

Caracteristicile evolutive în anul 2005



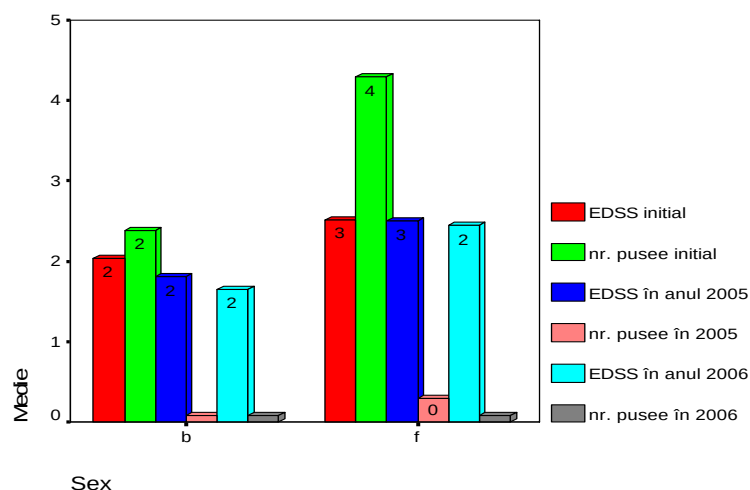
Sex

Caracteristicile evolutive în anul 2006



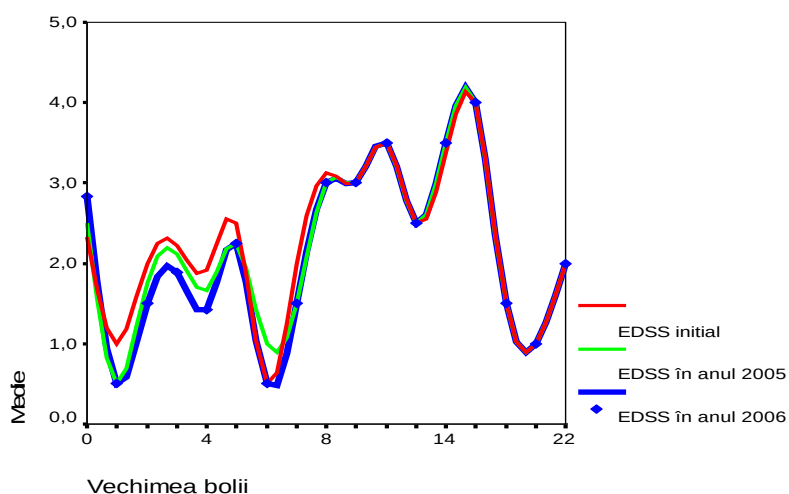
Sex

Caracteristicile evolutive funcție de sex pe parcursul a doi ani



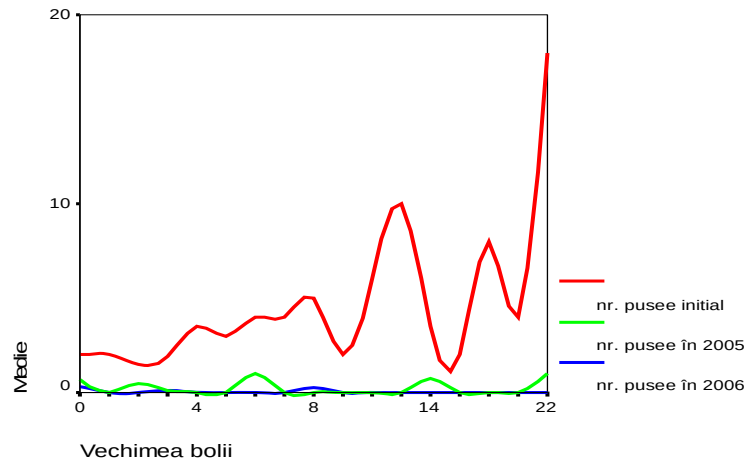
În ceea ce privește aprecierea evoluției clinice globale după doi ani de tratament funcție de sex, se observă o ameliorare a statusului neurologic atât la femei cât și la bărbați.

Evoluția EDSS funcție de vechimea bolii la inițierea terapiei



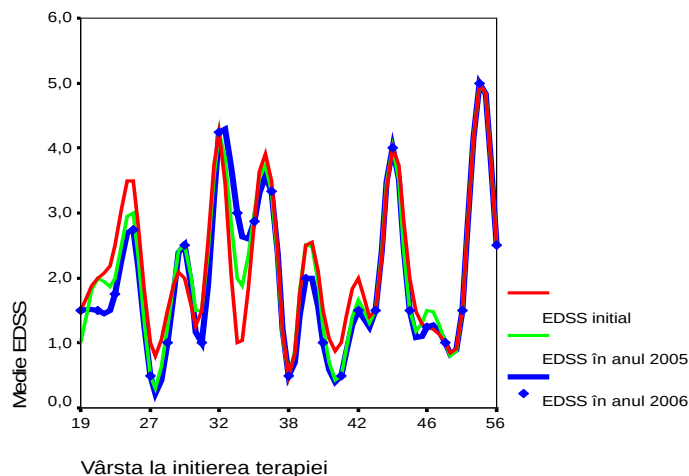
Dacă analizăm evoluția clinică a pacienților pe parcursul celor doi ani de tratament cu Rebif din perspectiva vechimii bolii la inițierea tratamentului, observăm în mod clar că aceasta s-a corelat semnificativ și în mod direct cu numărul de ani scurși de la debutul bolii până la începerea imunomodulării, cei la care s-a inițiat tratamentul în primul an de la debut fiind cei care au răspuns cel mai bine la acest tip de abordare terapeutică, la fel și cei cu vechimi ale bolii cuprinse între 2 și 5 ani de la debut, iar cei la care vechimea bolii era deja de peste 7-8 ani la inițiere au prezentat o evoluție staționară pe parcursul celor doi ani de tratament (cele trei curbe se suprapun practic în totalitate), beneficiile fiind mai mici și ridicându-se din nou problema raportului cost-beneficiu, care nu este deloc de neglijat.

Evoluția ratei puseelor funcție de vechimea bolii la inițierea terapiei



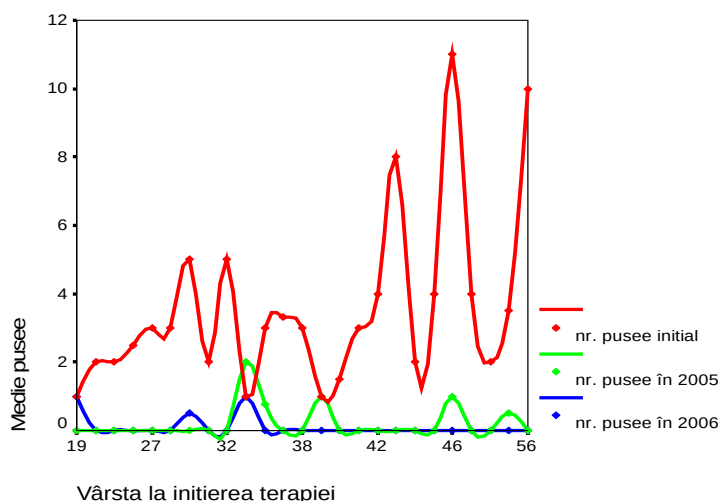
În ceea ce privește corelarea ratei anuale a puseelor cu vechimea bolii se observă în mod cert că numărul anual mediu de pusee a scăzut semnificativ chiar după primul an de tratament, iar per global, după doi ani de terapie doar 3 pacienți au mai prezentat câte un puseu, un pacient din subgrupul care a evoluat cu progresivitate și doi din sublotul care a răspuns bine la tratament, ceea ce ne face să apreciem evoluția globală a pacienților sub tratament cu Rebif ca fiind foarte bună. Se observă din nou faptul că, pacienții cu o vechime a bolii peste 7-8 ani au avut un răspuns extrem de favorabil în ceea ce privește scăderea ratei anuale medii a puseelor, deși evoluția clinică cuantificată prin scorurile EDSS nu a înregistrat aceeași evoluție, după cum am arătat anterior, întărind ideea că progresivitatea clinică era instalată, fiind independentă de numărul anual de pusee. Ar fi fost foarte interesant de realizat corelația cu aspectele imagistice în dinamică, dacă ar fi fost posibilă efectuarea imageriei prin RMN o dată pe an, pentru a se cuantifica și corela evoluția clinică și rata anuală a puseelor cu volumul total al leziunilor cerebrale și mai ales cu apariția atrofiei cerebrale care se instalează pe parcursul evoluției la acești pacienți. În mod aproape cert am fi găsit o relație de strictă dependență între evoluția progresivă sau cea strict staționară sub tratament imunomodulator și apariția aspectelor de atrofie corticală, care după cum se știe și din datele de literatură, este legată de procesul de neurodegenerare axonală, proces ireversibil.

Evoluția EDSS funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei



Din graficul de mai sus observăm că pot fi identificate mai multe subgrupuri de pacienți, funcție de anumite limite de vârstă: pacienții cu vârste cuprinse între 19 și 27 de ani au fost cei care au răspuns cel mai bine la tratament, iar cei cu vârste peste 40 de ani la inițierea terapiei au prezentat o evoluție staționară. Observăm un singur aspect mai particular și anume că la subgrupul de pacienți cu vârste cuprinse între 30 și 36 de ani se încadrează cei a căror evoluție clinică s-a caracterizat după doi ani de tratament cu progresivitate, fapt oarecum curios, deoarece ne-am fi așteptat ca la aceste vârste să găsim pacienți cu evoluții bune și foarte bune, ceea ce ridică din nou problema posibilității identificării unor factori de risc care ar putea anunța o anumită nonresponsivitate la tratamentul imunomodulator. Este vorba în fapt, în lotul studiat de 3 pacienți cu vârste de 30, 34, respectiv 36 de ani la inițierea terapiei, a căror vechime a bolii la debutul tratamentului a fost de 3, 0, respectiv 14 ani de la debutul bolii. După cum observăm, vârsta la începerea tratamentului a fost similară, depinzând doar vechimea bolii, având de a face cu atât cu o pacientă la care imunomodularea a fost începută încă de la diagnosticul pozitiv al bolii, cât și de o pacientă cu vechime mare a bolii la debutul terapiei precum și de una care se înscria sub media lotului, din punctul de vedere al vechimii bolii. Aceste trei pacienți au fost caracterizate din punctul de vedere al scorurilor funcționale de afectarea a mai multor sisteme funcționale, 4, respectiv 5 pentru pacientele de 36, respectiv 30 de ani, inclusiv cu prezența fatigabilității, iar cea la care tratamentul a fost inițiat chiar de la debut a avut doar o afectare senzitivă inițială. Ar fi fost de așteptat ca această pacientă să prezinte o evoluție favorabilă sub tratament imunomodulator, dar este posibil ca ea să facă parte din subgrupul de pacienți ipotetic neresponsivi la tratament, care poate exista practic la orice fel de terapie, cu atât mai mult cu cât a experimentat pusee pe parcursul urmăririi, două în primul an și unul în cel de-al doilea.

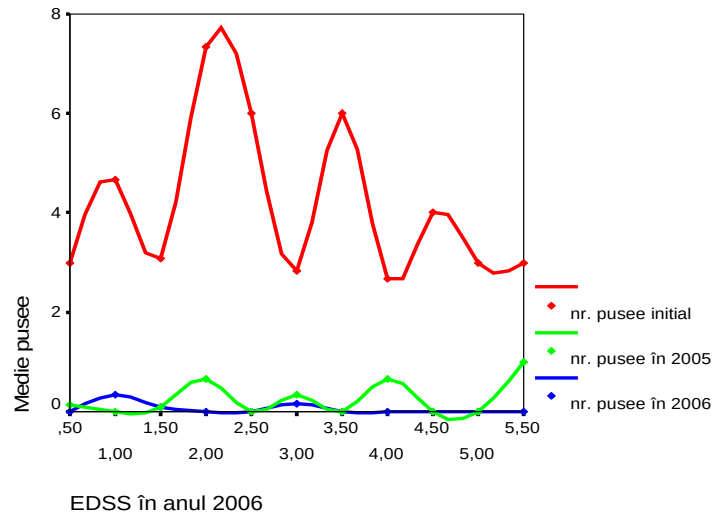
Evoluția ratei puseelor funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei



În ceea ce privește corelarea datelor referitoare la rata anuală a puseelor și vârsta pacienților la inițierea tratamentului cu Rebif, se observă din graficul de mai sus că, scăderea cea mai semnificativă a ratei puseelor a avut loc la subgrupul de pacienți cu vârste la inițierea tratamentului de sub 30 de ani, precum și la sublotul de pacienți cu

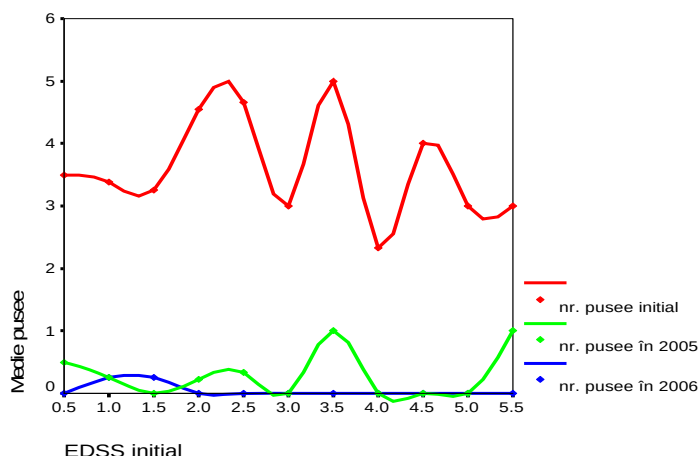
vârste inițiale de peste 42 de ani. După 2 ani de tratament cu Rebif, practic doar 3 pacienți au mai prezentat câte un puseu, fiind vorba de 2 femei, de 30, respectiv 34 de ani a căror evoluție globală a fost apreciată ca fiind bună, respectiv caracterizată prin apariția progresivității neurologice (pacienta despre care am discutat anterior că se înscrie în categoria neresponsivilor la tratament), și de un pacient de sex masculin, de 19 ani, a cărui evoluție după 2 ani de tratament cu Rebif a fost apreciată ca fiind bună, prezentând afectare în sfera senzitivă și vizuală.

Evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS după doi ani de tratament



Evoluția ratei anuale a puseelor în corelație cu scorurile EDSS înregistrate după 2 ani de tratament cu Rebif, indică în mod foarte clar faptul că a avut loc o scădere globală a acestora încă din primul an de tratament, cu o consolidare a efectelor tratamentului după al doilea an. Efectele maxime au avut loc la formele clinice inițiale mai ușoare, cu EDSS după 2 ani de tratament sub 2.0, iar ceea ce remarcăm în mod specific este faptul că, la formele clinice cu scoruri EDSS mai mari, deci cu invalidare neurologică mai accentuată, nu au mai apărut totuși pusee, deși progresivitatea neurologică a existat, dar prin alte mecanisme decât cele strict inflamatorii. Totuși, din perspectiva calității vieții la acești pacienți putem aprecia ca fiind favorabilă evoluția globală din punctul de vedere al ratei anuale a puseelor înregistrate în lotul respectiv.

Evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS inițial



Rata anuală a puseelor a scăzut în mod semnificativ la toți pacienții, cel mai mult însă la pacienții cu scoruri EDSS inițiale sub 2.00, și la care și numărul mediu anual inițial de pusee a fost cel mai ridicat, ceea ce indică eficacitatea imunomodulării în formele clinice caracterizate de prezența mecanismelor patogenice inflamatorii. Grupul de pacienți cu scoruri EDSS inițiale între 3.0 și 4.0, a înregistrat și el o scădere a numărului mediu anual de pusee.

5.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR LA LOTUL CU REBIF

În cazul lotului aflat în tratament cu Rebif, după doi ani de terapie s-au observat următoarele corelații statistice distinct semnificative:

- La fel ca și în cazul lotului de pacienți tratați cu Betaferon timp de trei ani, vârsta pacienților la inițierea tratamentului a fost în mod direct legată de vechimea bolii: cu cât tratamentul este inițiat la o vârstă mai tânără a pacienților și la debutul afecțiunii (deci timp de evoluție al bolii mai mic) cu atât eficacitatea terapiei a fost mai mare.
- În cazul lotului cu Rebif, scorul EDSS inițial s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorul EDSS înregistrat la finalul primului an, respectiv celui de-al doilea an de tratament, ceea ce înseamnă că pacienții cu o stare clinică mai bună la inițierea terapiei au fost cei care au răspuns cel mai bine la administrarea de Rebif 44. Efectele pozitive ale tratamentului au apărut și în acest caz încă după primul an de terapie.

Analizând corelațiile legate de evoluția clinică cuantificată prin rata medie anuală a puseelor, înainte și după inițierea terapiei cu Rebif, am obținut următoarele corelații în lotul studiat:

- Vârsta pacienților la inițierea terapiei s-a corelat în mod semnificativ cu rata medie a puseelor înainte de inițierea terapiei.
- Vechimea bolii s-a corelat în mod distinct semnificativ cu rata medie anuală a puseelor înainte de începerea tratamentului cu Rebif, deci a fost vorba în acest lot de pacienți la care cu cât vechimea bolii a fost mai mică cu atât și numărul de pusee a fost mai mic, înainte de inițierea tratamentului.
- Nu s-au obținut corelații semnificative sau distinct semnificative, directe sau indirecte cu rata medie anuală a puseelor după primul, respectiv cel de-al doilea an de tratament, ceea ce nu înseamnă că nu a avut loc o scădere a ratei medii a puseelor anuale sub tratament, cu atât mai mult cu cât evoluția clinică a fost

favorabilă, dovadă fiind corelațiile găsite în cazul scorurilor EDSS, ci mai degrabă faptul că având de a face în acest lot cu pacienți cu vechime medie a bolii mai mare, au fost cuantificate la inițiere un număr mult prea mare de pusee anterioare inițierii terapiei, iar pe de altă parte, după o astfel de perioadă mai lungă de boală, practic eficacitatea terapiei pare să scadă din punctul de vedere al ratei medii anuale a puseelor, datorită tendinței la instalare a progresivității bolii prin prisma apariției leziunii axonale ireversibile, neinfluențată de tratamentul imunomodulator.

În ceea ce privește legătura directă dintre rata anuală medie a puseelor și scorul EDSS, în lotul studiat am remarcat următoarele corelații indirecte, semnalate prin apariția coeficientului de corelare Pearson negativ, care semnifică faptul că, pe măsură ce unul dintre parametrii aleși scade sau crește, celălalt parametru crește sau scade, deci are o relație inversă cu primul:

- Rata inițială anuală medie a puseelor s-a corelat indirect, dar nu la un nivel semnificativ cu scorul EDSS înregistrat după primul, respectiv al doilea an de tratament cu Rebif, ceea ce arată că din punct de vedere al responsivității la terapie, pacienții cu o rată mai mare a puseelor inițiale au fost cei care au reacționat mai bine la tratament.

5.3. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE SCORURILE FUNCȚIONALE EDSS LA LOTUL TRATAT CU REBIF

Conform coeficientului de corelație Pearson, observăm că, a existat o corelație puternic semnificativă între scorul funcțional piramidal cuantificat în scorul EDSS inițial și scorurile EDSS înregistrate pe parcursul urmăririi lotului tratat cu Rebif, influențând în mod clar evoluția clinică.

Observăm că, în ceea ce privește corelațiile legate de numărul anual de pusee și scorul funcțional piramidal, nu s-au înregistrat în lotul respectiv legături semnificative, ceea ce indică faptul că, invalidarea motorie a avut o pondere mai mică în determinarea disabilității totale la pacienții sub tratament cu Rebif, deși 60% dintre pacienți au prezentat semne motorii piramidale.

Scorul funcțional cerebelos s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorurile EDSS din toți anii, afectarea cerebeloasă fiind de cele mai multe ori mai invalidantă decât cea motorie, determinând acumularea disabilității prin sechelele determinate.

Nu au existat legături semnificative între scorul funcțional cerebelos și rata medie anuală a puseelor. Având în vedere faptul că, din punctul de vedere al corelațiilor scorului funcțional cerebelos cu scorurile EDSS, au existat corelații distinct semnificative, deducem faptul că, invalidarea cerebeloasă a fost preexistentă inițierii terapiei cu Rebif, și puseele cu manifestări de ordin cerebelos nu au fost în prim plan la lotul tratat cu Rebif. Totuși este de remarcat faptul că la nivelul lotului de pacienți în tratament cu Rebif, manifestările de ordin cerebelos au fost întâlnite la 25% dintre pacienți.

Scorul funcțional al trunchiului cerebral s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorurile EDSS inițial cât și după primul an de terapie, și semnificativ cu scorul EDSS înregistrat la finalul celui de-al doilea an de tratament, mai ales că, aproximativ 42,5% dintre pacienți au prezentat semne patologice în sfera trunchiului cerebral.

În ceea ce privește legătura existentă între scorul funcțional al trunchiului cerebral și numărul mediu anual al puseelor, nu s-au înregistrat corelații semnificative în lotul tratat cu Rebif.

Nu s-au determinat corelații între scorul funcțional senzitiv și scorurile EDSS în dinamică, în lotul tratat cu Rebif.

Deasemenea, nici între scorul funcțional senzitiv și numărul mediu anual de pusee nu s-au înregistrat corelații semnificative, deși 50% dintre pacienți au prezentat semne și simptome în sfera senzitivă, dar acestea nu au fost suficient de pregnante pentru a determina legături distinct semnificative sau măcar semnificative din punct de vedere statistic.

Am constatat apariția unui fenomen aparent straniu, și anume faptul că, deși numărul pacienților din lot care au prezentat acuze sfîcteriene a fost destul de ridicat, și anume aproximativ 45% dintre pacienți, nu au apărut corelații între scorul funcțional sfîcterian și rata medie anuală a puseelor, ceea ce arată faptul că, de cele mai multe ori a fost vorba de tulburări preexistente inițierii terapiei cu Rebif, simptome cu caracter cronic, ceea ce este de altfel confirmat și prin faptul că, între scorul funcțional sfîcterian și scorurile EDSS a existat o corelație distinct semnificativă atât inițial, cât și pe parcursul terapiei.

În același mod, scorul funcțional determinat de funcția vizuală, s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorurile EDSS inițial și pe parcursul celor doi ani de urmărire, fără a se înregistra legături cu numărul mediu anual de pusee, deci a fost vorba de o invalidare determinată de alterarea funcției vizuale preexistente inițierii terapiei, și care nu a fost influențată de tratamentul cu Rebif decât din punctul de vedere al scăderii ratei puseelor. Afectarea vizuală a fost întâlnită la 22,5% dintre pacienții lotului.

Nici un pacient din lotul tratat cu Rebif nu a prezentat tulburări în sfera mentală care să influențeze scorul EDSS, și ca urmare nu s-au realizat corelații din acest punct de vedere.

În ceea ce privește criteriul altor manifestări clinice a căror prezență poate influența scorul EDSS, s-a luat în considerare existența fatigabilității, simptom prezent în procent de 27,5% în lotul tratat cu Rebif. Nu s-au realizat corelații între prezența acestui simptom și scorurile EDSS sau ratele medii anuale ale puseelor, ceea ce indică faptul că de obicei, fatigabilitatea este o manifestare clinică subiectivă, a cărei cuantificare este greu de realizat, fiind de multe ori minimalizată.

5.4. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE PARAMETRILOR BIOLOGICI LA LOTUL TRATAT CU REBIF

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).

După primul an de tratament cu Rebif, 31 de pacienți (77,5%) au prezentat probe biologice normale, 2 pacienți (5%) au avut anemie moderată, 2 (5%) modificări ale probelor hepatice cu creșterea moderată a transaminazelor, 3 bolnavi (7,5%) au prezentat leucopenie, iar câte un pacient (2,5%) a prezentat leucopenie asociată cu citoliză hepatică moderată, respectiv triplă asociere de anemie cu leucopenie și trombocitopenie (pancitopenie).

În ceea ce privește repartiția modificărilor biologice funcție de sex, observăm din graficul de mai sus că, apariția probelor biologice modificate a survenit preponderent la femei, doar 70% dintre acestea având probe biologice normale la finalul primului an de tratament, față de 92% dintre bărbați. Practic, cu excepția unui singur pacient de sex masculin, de 31 de ani care a prezentat anemie moderată, restul tulburărilor biologice au apărut la femei (anemie la o femeie de 36 de ani, citoliză hepatică la 2 femei de 30, respectiv 36 de ani, leucopenie la 3 paciente de 29, 42, respectiv 46 de ani, asocierea de

citoliză hepatică cu leucopenie, la o femeie de 30 de ani, iar pancitopenia la o pacientă de 46 de ani).

În ceea ce privește modificările biologice survenite pe parcursul celui de-al doilea an de tratament cu Rebif, observăm că, 35 de pacienți (87,5%) nu au prezentat tulburări, iar acestea au survenit în parte la câte un pacient care a prezentat fie anemie, leucopenie, citoliză hepatică moderată, asociere de anemie cu trombocitopenie, sau de leucopenie cu trombocitopenie.

În ceea ce privește repartitia funcție de sex, acestea au survenit preponderent la sublotul de femei, doar 85% dintre acestea prezentând valori normale, comparativ cu 92% din sublotul de bărbați. Practic a fost vorba de o pacientă de 36 de ani care a avut anemie și în anul 2005, o femeie de 30 de ani care în anul anterior a avut enzime hepatice crescute în asociere cu leucopenie, și care după al doilea an de tratament nu a mai prezentat decât frust sindrom de citoliză hepatică, o femeie de 46 de ani care în anul 2005 a avut pancitopenie, iar în 2006 a prezentat doar o dublă asociere de anemie cu trombocitopenie moderată, de o femeie de 42 de ani care a continuat să prezinte leucopenie, și de un bărbat de 27 de ani la care inițierea tratamentului s-a făcut chiar la debutul bolii, care în anul 2005 a avut probe biologice nemodificate, ca pe parcursul celui de-al doilea an de terapie să prezinte leucopenie în asociere cu trombocitopenie.

Oricum, toate aceste modificări biologice au fost minore și nu au determinat întreruperea terapiei cu Rebif, și nu au fost necesare nici reduceri temporare ale dozelor.

6. LOTUL DE PACIENȚI ÎN TRATAMENT CU COPAXONE

6.1. STRUCTURA ȘI CARACTERISTICILE LOTULUI

Lotul de pacienți aflați în tratament cu Copaxone, a fost alcătuit din **31** de pacienți cu scleroză multiplă, care au fost urmăriți timp de 2 ani, din anul 2004 până în anul 2006, având următoarele **caracteristici inițiale**, deci la instituirea terapiei:

- ✓ Din punct de vedere al repartiției pe **sexe**:
 - 23 de femei
 - 8 bărbați
- ✓ Din punct de vedere al **formei de boală**:
 - toți pacienții aveau formă RR
- ✓ Din punct de vedere al **vârstei medii** a pacienților:
 - 41,03 ani la întreg lotul
 - 43,39 ani la lotul de femei
 - 34,25 ani la lotul de bărbați
- ✓ Din punct de vedere al **vechimei bolii**:
 - o medie de 9,81 ani de boală
- ✓ Din punct de vedere al **numărului de pusee anuale** avute înainte de inițierea tratamentului:
 - o medie de 6 pusee/an
- ✓ Din punct de vedere al stării clinice, evaluate prin **scorul EDSS inițial**:
 - o medie a EDSS de 2.91

În cazul lotului tratat cu Copaxone, au fost două subloturi de pacienți, în număr aproximativ egal, și anume 17 pacienți (54,83%) cu scoruri EDSS sub 3.0, deci cu forme clinice mai ușoare, și 14 pacienți (45,16%) cu scoruri EDSS cuprinse între 3.0 și 6.0, deci cu forme clinice mai invalidante. Am văzut deja că în celelalte două loturi care au fost în

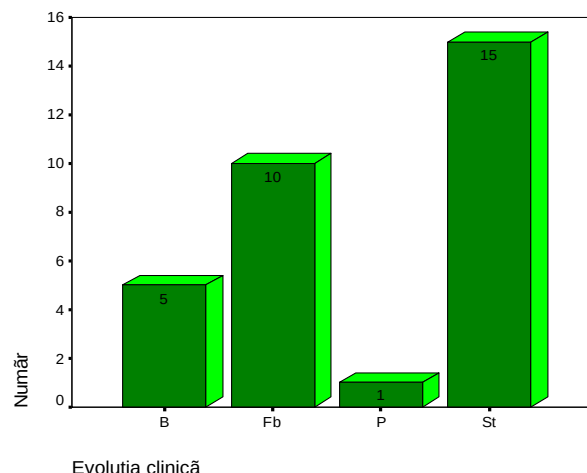
tratament cu Betaferon, respectiv Rebif, procentul celor cu scoruri EDSS mai mari de 3.0, a fost de aproximativ 35%, deci din start în acest lot tratat cu Copaxone au fost incluși pacienți cu forme clinice mai grave.

Am observat faptul că, în subgrupul de femei, toți parametrii luați în calcul au fost mai mari față de sublotul de bărbați, având de a face cu paciente a căror vechime medie a bolii a fost de peste 12 ani, deși din punctul de vedere al scorurilor EDSS, media s-a situat în jurul valorii de 3.0, deci teoretic forme clinice cu invalidare medie. Totuși, numărul mediu anual de pusee a fost dublu în lotul de femei față de sublotul de bărbați. Dacă raportăm vârsta medie inițială apacienților și vechimea bolii în cele două subloturi de femei, respectiv de bărbați, observăm că debutul bolii a fost la o vârstă similară, de 31, respectiv 29 de ani.

✓ Din punct de vedere al afectării funcționale stabilite la examinarea clinică și cuantificată prin **scorurile funcționale** utilizate la stabilirea finală a scorului EDSS:

- Funcțiile piramidale: afectate la 23 de pacienți (74,19%)
- Funcțiile cerebeloase: afectate la 14 pacienți (45,16%)
- Funcțiile trunchiului cerebral: afectate la 17 pacienți (54,8%)
- Funcțiile senzitive: afectate la 22 pacienți (70,96%)
- Funcțiile sfincteriene: afectate la 16 pacienți (51,6%)
- Funcțiile vizuale: afectate la 15 pacienți (48,38%)
- Funcțiile mentale: afectate la 6 pacienți (19,35%)
- Alte funcții afectate: prezența fatigabilității la 12 pacienți (38,7%)

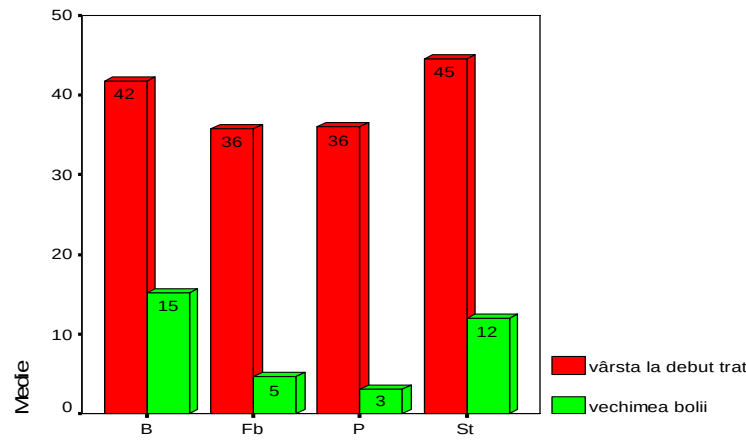
Repartiția lotului funcție de evoluția clinică



Din acest grafic observăm faptul foarte clar că, evoluția pacienților tratați cu Copaxone timp de 2 ani a fost caracterizată de subîmpărțirea în două subloturi egale din punct de vedere numeric, și anume un prim sublot care s-a caracterizat printr-o evoluție clinică bună și foarte bună (15 pacienți) și un al doilea sublot caracterizat de o evoluție staționară (15 pacienți); doar un singur pacient a avut o evoluție caracterizată de progresivitate în

ciuda terapiei imunomodulatoare, fiind vorba de o pacientă de 36 de ani la inițierea terapiei, cu o vechime a bolii de 3 ani și cu un scor EDSS inițial de 3.5.

Evoluția clinică funcție de vârsta inițială și vechimea bolii



Evoluția clinică

Evoluția clinică cea mai bună fost prezentă la un sublot de pacienți caracterizați de o vârstă medie inițială de 36 de ani, cu o vechime a bolii de 5 ani. Evoluția staționară a bolii a fost observată la un sublot de pacienți cu vârstă medie inițială de 45 de ani, cu o vechime medie a bolii de 12 ani, deci forme clinice care probabil erau deja intrate în faza de progresivitate după o evoluție de peste 10 ani, la care terapia imunomodulatoare nu mai are din start indicații terapeutice. Dar, remarcăm că și sublotul care a răspuns bine la tratament a fost alcătuit tot din pacienți cu o vârstă medie inițială la instituirea terapiei de 42 de ani, cu o vechime a bolii de 15 ani, deci similar cu sublotul care a prezentat evoluție staționară, astfel încât se pune problema identificării factorilor care au dus la două tipuri diferite de evoluție pe parcursul terapiei imunomodulatoare timp de 2 ani.

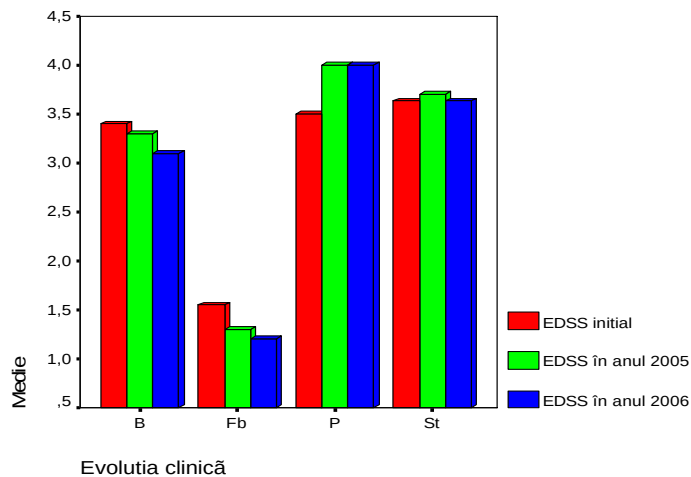
Subgrupul care a avut o evoluție **bună** a fost alcătuit din trei femei și doi bărbați, care din punct de vedere al afectării funcționale au avut manifestări la nivelul a cel puțin trei sisteme funcționale, cu prezența afectării piramidale la toți acești pacienți și a celei senzitive la 4 pacienți, la fel ca și afectarea sfincteriană. Este posibil ca la acești pacienți evoluția naturală a bolii să fi fost oricum favorabilă.

Subgrupul de pacienți care au prezentat evoluție **staționară** pe parcursul tratamentului cu Copaxone, a fost alcătuit din 14 femei și un bărbat. Toți pacienții au prezentat afectări multiple la nivelul sistemelor funcționale, fapt simplu de înțeles având în vedere perioada mare de timp scursă de la debutul bolii. Această evoluție staționară a bolii este probabil legată de faptul că la acești pacienți cu o medie a vârstei înaintată și cu o vechime medie a bolii mai mare la inițierea terapiei, indicația tratamentului cu Copaxone nu se justifica, după o perioadă medie a bolii de peste 10 ani, eficacitatea terapiei imunomodulatoare fiind practic redusă. Un alt fapt demn de remarcat este acela că, în acest sublot, prezența manifestărilor clinice de ordin cerebral care influențează scorul EDSS s-a întâlnit la 5 din 15 pacienți, fapt corelat clinic cu apariția tulburărilor de ordin cognitiv odată cu vechimea mai mare a bolii.

Subgrupul de pacienți care a răspuns **cel mai bine** la tratamentul cu Copaxone a fost alcătuit din 5 femei și 5 bărbați, dintre care doar doi bolnavi au prezentat o afectare funcțională unică, ceilalți având manifestări clinice la nivelul a cel puțin două sisteme

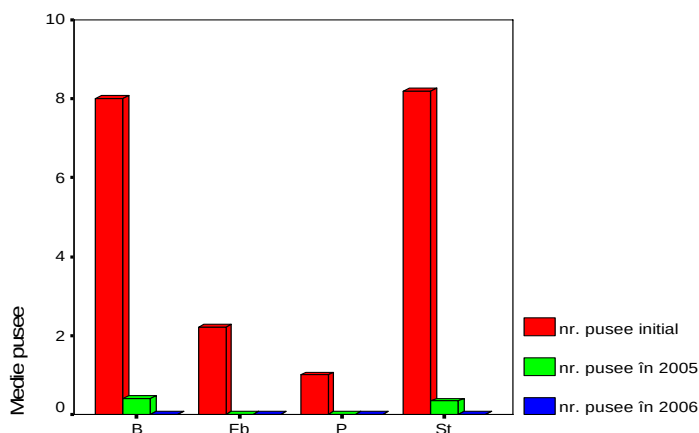
funcționale. A fost vorba însă de pacienți cu o vârstă medie inițială și o vechime a bolii mai reduse la instituirea terapiei. În ceea ce privește evoluția spre **progresivitate**, aceasta s-a întâlnit doar într-un singur caz, fiind vorba de o pacientă de 36 de ani și 3 ani de evoluție la inițierea terapiei, și o afectare funcțională la nivelul a 5 sisteme, fiind probabil vorba de o formă neresponsivă la tratamentul imunomodulator, deși nu avea o vechime mare a bolii.

Evoluția clinică funcție de EDSS



Din graficul de mai sus observăm în mod foarte clar că, sublotul care a răspuns cel mai bine la tratament a fost cel care a pornit de la scorurile EDSS inițiale cele mai mici, respectiv de la o medie EDSS de 1.5, ajungând pe parcursul tratamentului cu Copaxone la o medie EDSS de 1.3 după primul an de terapie, respectiv la 1.2 la finalul celui de-al doilea an. Remarcăm din nou faptul că, atât subgrupul de pacienți care a răspuns bine la tratament, cât și cel care a prezentat o evoluție staționară pe parcursul terapiei cu Copaxone au pornit de scoruri EDSS inițiale aproximativ egale, de 3.4, respectiv 3.5, ridicându-se iar problema identificării factorilor care ar putea sugera gradul de responsivitate la imunomodulare, în scopul realizării unor criterii de includere mai riguroase în programul de prevenție secundară a sclerozei multiple. Este necesar să facem acest lucru atâta timp cât fondurile alocate acestui program național sunt totuși limitate, și nu dispunem de locuri libere disponibile oricând și oricum pentru includerea pacienților. Sublotul de pacienți care a prezentat o evoluție staționară a fost totuși alcătuit în acest caz de un număr mare de pacienți, ceea ce ne face să opinăm faptul că mare parte din ei nu aveau indicație terapeutică pentru tratamentul imunomodulator cu Copaxone încă de la început, dar au fost incluși în urma unor presiuni de ordin psihologic și social, fără a se ține seama de criteriile medicale, care cel puțin în opinia mea ar trebui să fie mai stricte și mai riguroase, chiar dacă acest lucru ar crea un impact psihologic mai mare asupra factorilor decizionali, respectiv medicii curanți.

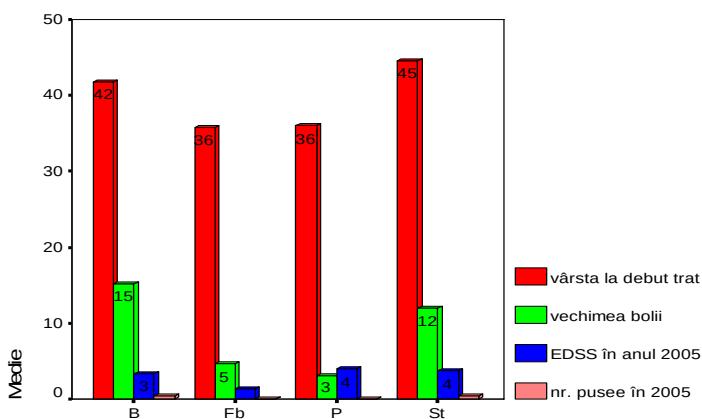
Evoluția clinică funcție de numărul de pusee înregistrat pe parcursul terapiei



Evoluția clinică

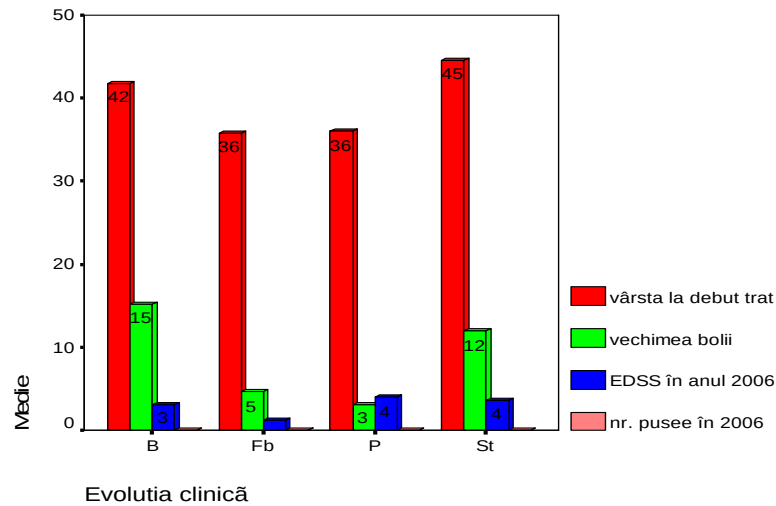
În ceea ce privește numărul anual mediu de pusee, ca și în celelalte cazuri s-a înregistrat o scădere a ratei medii anuale a puseelor în toate cele patru subloturi, evoluția cea mai bună având-o subgrupul care a și pornit de la numărul anual mediu de pusee cel mai mic, respectiv de aproximativ 2 pusee pe an. Practic, în primul an de tratament doar 5 pacienți au prezentat pusee, 2 pacienți din sublotul cu evoluție caracterizată per global ca bună au prezentat câte un puseu, iar 3 pacienți din sublotul cu evoluție staționară au prezentat câte 2 pusee (2 pacienți), respectiv un pacient cu un singur puseu, iar în al doilea an de observație clinică, practic nici un pacient din cei tratați cu Copaxone nu a mai prezentat recădere clinică, ceea ce indică o evoluție globală foarte bună a lotului de pacienți.

Caracteristicile evolutive în anul 2005

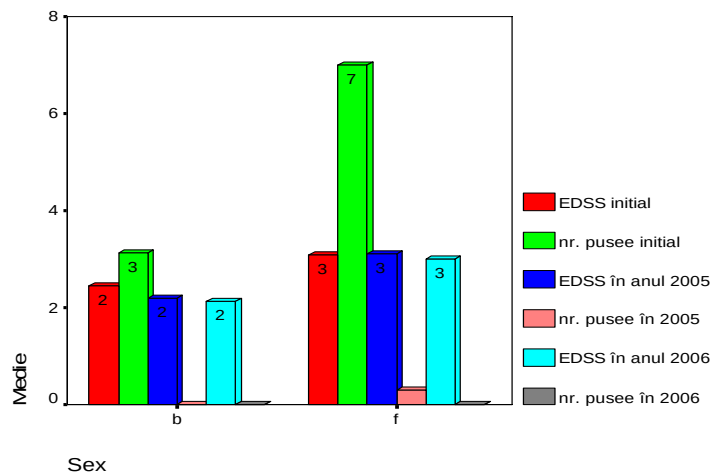


Evoluția clinică

Caracteristicile evolutive în anul 2006

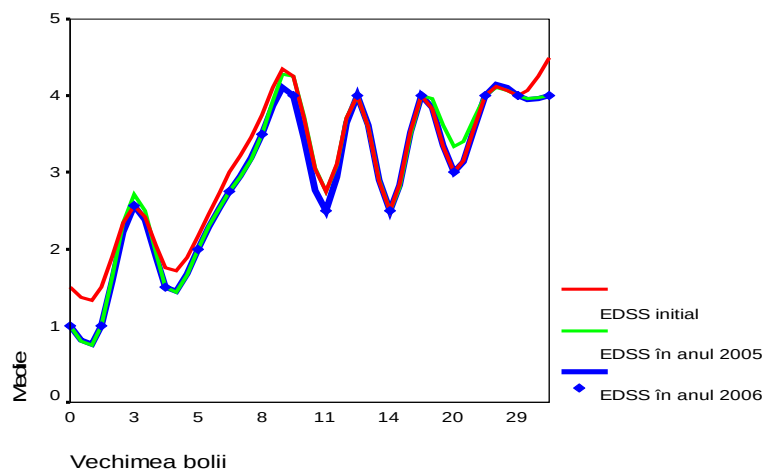


Caracteristicile evolutive funcție de sex pe parcursul a doi ani



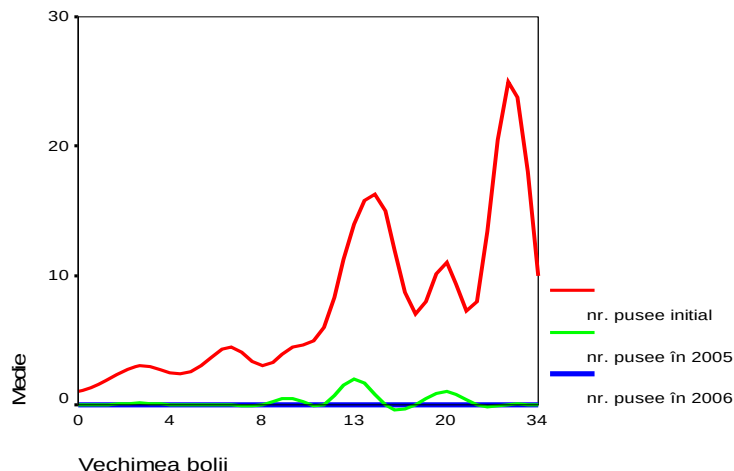
În ceea ce privește evoluția clinică funcție de sex, se observă existența unei ameliorări globale a statusului neurologic, la ambele sexe, remarcându-se faptul că, în lotul de bărbați scorul EDSS mediu a înregistrat o ușoară scădere, pe când în lotul de femei acesta a rămas staționar, pe când numărul mediu anual de pusee a scăzut spectaculos, mai ales în sublotul de femei care a pornit de la un număr mediu anual de pusee de peste 7 pe an. Practic, după cum am mai spus, pe parcursul celui de-al doilea an de tratament cu Copaxone, nici un pacient nu a prezentat recăderi. Acest tip de răspuns diferit la tratament în cele două subloturi, este legat de faptul că în sublotul de femei au fost paciente cu vârstă inițială medie mai mare și cu o vechime a bolii mai mare la inițierea terapiei.

Evoluția EDSS funcție de vechimea bolii la inițierea terapiei



Analiza evoluției clinice, cuantificate prin scorurile EDSS, în corelație cu vechimea afecțiunii la inițierea terapiei, arată existența unei corelații directe între vechimea bolii și responsivitatea la tratament. În lotul studiat, pacienții cu o vechime a bolii aflată sub 4-5 ani au prezentat evoluția clinică cea mai bună, restul pacienților (și aici trebuie să ținem cont de particularitatea lotului, și anume faptul că vechimea medie a bolii la întregul lot a fost de aproape 10 ani) înregistrând practic o evoluție staționară, cele trei curbe evolutive suprapunându-se în totalitate, ceea ce întărește încă o dată principiul inițierii terapiei imunomodulatoare cât mai precoce posibil după stabilirea certă a diagnosticului.

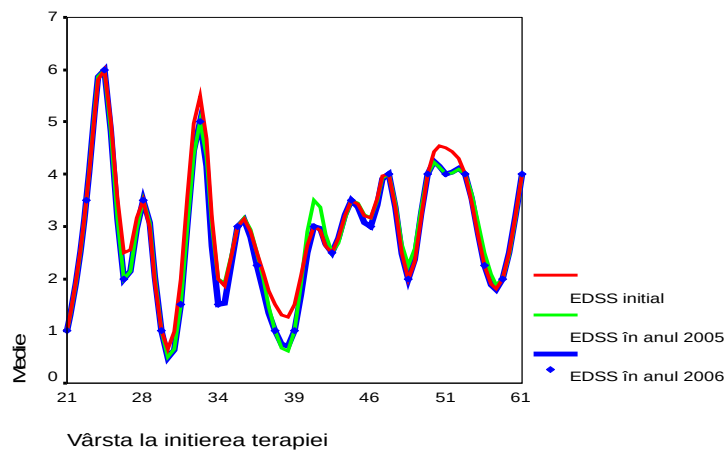
Evoluția ratei puseelor funcție de vechimea bolii la inițierea terapiei



Analiza grafică din perspectiva ratei anuale medii a puseelor înregistrate, indică o evoluție extrem de favorabilă cu reducerea spectaculoasă a numărului de recăderi, la toți pacienții, indiferent de vechimea bolii la începerea tratamentului cu Copaxone, după cum se observă curba din al doilea an de tratament fiind izoelectrică. Aici există o discrepanță între răspunsul extrem de favorabil din punctul de vedere al ratei recăderilor, și răspunsul clinic evaluat prin scorul EDSS, care nu a înregistrat aceeași îmbunătățire spectaculoasă, și la care vechimea bolii și-a spus cuvântul. Analiza atentă a cazurilor observate pe parcursul a 2 ani ne face să enunțăm faptul că, dat fiindcă a fost vorba de pacienți cu o

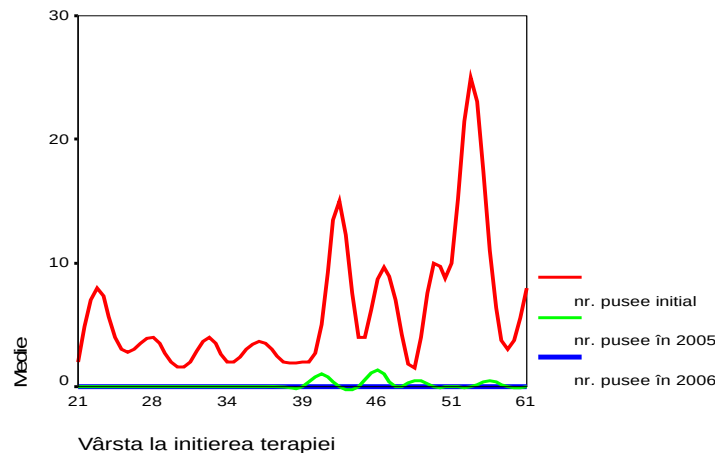
vârstă medie inițială și cu o vechime medie a bolii mai mari decât în celelalte loturi studiate, progresivitatea clinică era deja instalată la o mare parte dintre pacienți, fapt ce s-a tradus pe parcursul evoluției printr-o staționare clinică cu menținerea aceluiași scoruri EDSS medii. Se ridică și aici problema beneficiului pe care l-au avut pacienții cu evoluție staționară, din perspectiva faptului că boala nu a mai progresat clinic, și nu s-a mai ajuns la invalidare clinică neurologică, dar deasemenea, după cum s-a mai discutat, cu ce costuri, și cât de etic față de alți pacienți care ar fi putut avea beneficii mai mari, în condițiile, desigur a existenței unui număr limitat de beneficiari ai programului de sănătate care asigură costul medicației imunomodulatoare. Desigur, dacă s-ar fi efectuat examenele RMN inițial și pe parcursul tratamentului, s-ar fi putut aprecia nu numai gradul inițial al atrofiei cerebrale, dar și apariția sau accentuare ei pe parcursul celor 2 ani de urmărire.

Evoluția EDSS funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei



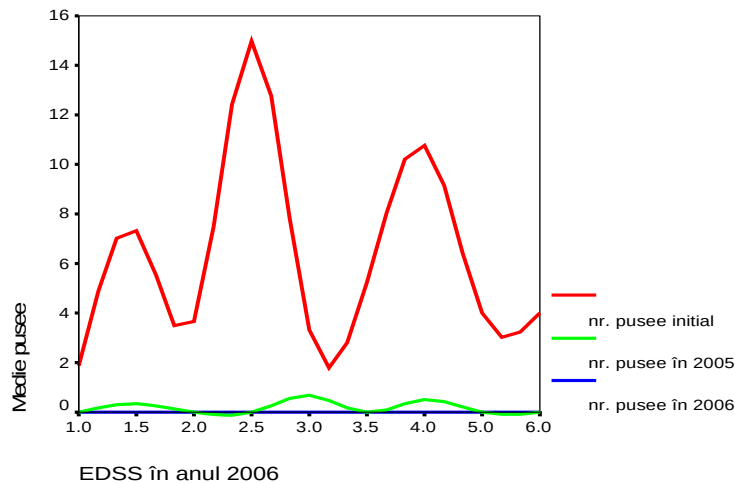
În ceea ce privește găsirea unor corelații între evoluția EDSS funcție de vârsta inițială a pacienților la începerea tratamentului, nu se poate face în cazul de față nici o observație, cele trei curbe suprapunându-se în mare parte, aceasta fiind de altfel o caracteristică a acestui lot de pacienți, din cauza particularităților de vârstă și de vechime a bolii la inițierea terapiei, după cum am mai discutat mai sus.

Evoluția ratei puseelor funcție de vârsta pacienților la inițierea terapiei



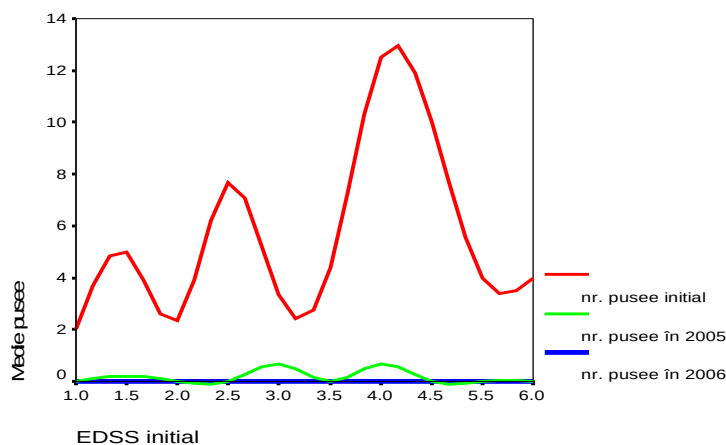
Se conturează din nou ceea ce am mai comentat anterior referitor la rata puseelor, și anume că responsivitatea globală a pacienților din lotul studiat a fost excelentă din punctul de vedere al recăderilor, și anume că în primul an de tratament cu Copaxone doar 5 pacienți au prezentat recăderi (ceea ce înseamnă 16,12% din total), iar în al doilea an de tratament nici un bolnav nu a prezentat pusee.

Evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS după doi ani de tratament



Se observă în mod clar din graficul de mai sus că, rata anuală medie a puseelor a înregistrat o scădere semnificativă încă din primul an de tratament, cu dispariția acestora în al doilea an de terapie cu Copaxone. Observăm existența unui grup de pacienți la care dispariția puseelor a avut loc încă din primul an de terapie, fiind vorba aici de pacienți cu scoruri EDSS după 2 ani, situate între 2.0 și 2.5. Practic a fost vorba de 4 pacienți, două femei și doi bărbați, cu afectări funcționale multiple dar în grade minime, ceea ce poate atesta caracterul predominant inflamator al formei de boală, în care terapia imunomodulatoare are eficacitate maximă.

Evoluția ratei puseelor în corelație cu scorul EDSS inițial



În ceea ce privește legătura dintre rata medie anuală a puseelor și scorul EDSS inițial, se observă în mod foarte clar faptul că, pacienții cu scoruri EDSS inițiale sub 2.5 nu au mai înregistrat pusee chiar după primul an de tratament, consolidându-se ideea eficienței

maxime a terapiei imunomodulatoare la formele clinice mai ușoare. În același timp, acest subgrup care a prezentat responsivitate maximă la tratament a fost și cel care a pornit de la numărul anual mediu de pusee cel mai mic. Totodată remarcăm faptul că, și pacienții cu invalidare mai mare și cu scoruri EDSS peste 4.50 au avut aceeași evoluție, adică nu au înregistrat recăderi clinice chiar după primul an de terapie. Practic este vorba de pacienți a căror evolutivitate clinică deja nu mai era manifestată prin apariția puseelor ci prin existența unei progresivități lente, posibil forme de boală deja SP, și aici revenim la modul de includere al pacienților în Programul Național de Prevenție Secundară a SM. Este vorba practic de un bărbat și de o femeie, cu vârste de 32, respectiv 26 de ani și o vechime a bolii de 9, respectiv 8 ani la inițierea tratamentului, și care din punct de vedere al afectării sistemelor funcționale au avut manifestări la nivelul a câte 5 sisteme, cu invalidare motorie marcată încă de la debut.

6.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR LA LOTUL TRATAT CU COPAXONE

Din punctul de vedere al corelațiilor între vârsta pacienților la debutul terapiei, vechimea bolii și scorurile EDSS inițiale și la finalul fiecărui an de tratament cu Copaxone, am identificat următoarele corelații directe:

- Vârsta pacienților la inițierea tratamentului este în mod direct legată de vechimea bolii: cu cât tratamentul este inițiat la o vârstă mai tânără a pacienților și la debutul afecțiunii (deci timp de evoluție al bolii mai mic) cu atât eficacitatea terapiei a fost mai mare, fapt demonstrat de altfel și la celelalte loturi de pacienți.
- Vechimea bolii la inițierea tratamentului cu Copaxone s-a corelat semnificativ atât cu scorul EDSS inițial, cât și cu valoarea EDSS după primul, respectiv al doilea an de tratament, ceea ce indică faptul că, cu cât terapia a fost inițiată mai precoce de la debutul bolii, cu atât efectele au fost mai vizibile, cu atât mai mult cu cât în cazul lotului de pacienți în tratament cu Copaxone a fost vorba de un lot cu o vechime mai mare a evolutivității bolii la inițierea terapiei (9,81 ani).
- Scorul EDSS inițial s-a corelat în mod distinct semnificativ cu toate scorurile EDSS calculate în anii următori, ceea ce înseamnă că, cu cât forma de boală este mai ușoară și cu o afectare neurologică mai mică, terapia cu Copaxone a fost mai eficace, întârziind practic atingerea gradelor de disabilitate funcțională neurologică.

Analizând corelațiile legate de evoluția clinică cuantificată prin rata medie anuală a puseelor, înainte și după inițierea terapiei cu Copaxone, am obținut următoarele corelații în lotul studiat:

- Vârsta pacienților la inițierea terapiei s-a corelat în mod semnificativ cu rata medie a puseelor inițiale, deci cu cât vârsta a fost mai mică și numărul de pusee a fost mai mic.
- Vechimea bolii a fost corelată în mod distinct semnificativ cu rata inițială a puseelor, fapt surprinzător totuși pentru un lot cu o vârstă medie mult mai crescută decât a celorlalte loturi.
- Nu s-au putut obține corelații cu rata medie anuală a puseelor după doi ani de terapie cu Copaxone, din simplul motiv că practic nici un pacient nu a mai prezentat puseu în al doilea an de urmărire, programul de statistică neputând interpreta datele acolo unde o variabilă este constantă.

În ceea ce privește legătura directă dintre rata anuală medie a puseelor și scorul EDSS, în lotul studiat, nu s-au putut stabili corelații.

6.3. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE SCORURILE FUNCȚIONALE EDSS LA LOTUL TRATAT CU COPAXONE

Scorul funcțional piramidal s-a corelat în mod distinct semnificativ cu scorurile EDSS, mai ales că, proporția pacienților cu semne piramidale în cadrul lotului tratat cu Copaxone a fost de 74,19%. Invalidarea motorie, exprimată clinic prin scorul funcțional piramidal a fost importantă, existând de la debutul terapiei tulburări care nu au fost influențate terapeutic pe parcursul celor doi ani de tratament cu Copaxone.

În ceea ce privește corelațiile legate de rata medie anuală a puseelor, a existat o corelație distinct semnificativă doar cu media anuală inițială a puseelor, după care evoluția pacienților a fost foarte bună, practic în cel de-al doilea an de tratament nici unul dintre pacienții lotului nu a mai prezentat pusee, astfel încât nu s-au mai putut realiza corelații.

Scorul funcțional cerebelos s-a corelat în mod semnificativ cu scorurile EDSS atât inițial, cât și pe parcursul evoluției, invalidarea cerebeloasă odată instalată fiind destul de greu de influențat terapeutic. Procentul pacienților care au prezentat semne cerebeloase a fost de 45,16% din totalul lotului tratat cu Copaxone.

În ceea ce privește corelațiile existente între scorul funcțional cerebelos și rata medie anuală a puseelor, observăm existența unei legături distinct semnificative cu media anuală inițială a puseelor, cu cât scorul a fost mai mare și rata puseelor a fost mai mare, deci cumul de leziuni înainte de inițierea terapiei.

Scorul funcțional al trunchiului cerebral nu a determinat apariția unor corelații nici cu scorurile EDSS și nici cu rata medie anuală a puseelor, deși procentul pacienților care au prezentat simptomatologie în această sferă a fost de 54,8%.

Deși proporția celor care au prezentat semne senzitive a fost de 70,96% din totalul lotului, nu s-au realizat corelații între scorul funcțional senzitiv și scorurile EDSS sau rata medie anuală a puseelor. Simptomatologia senzitivă este deseori supusă subiectivismului pacienților, dar și a medicului examinator.

Scorul funcțional sfîcterian s-a corelat în mod semnificativ cu scorurile EDSS, procentul pacienților su simptomatologie în această sferă fiind de 51,6%.

În ceea ce privește legătura cu rata medie anuală a puseelor, nu au existat corelații, de cele mai multe ori tulburările sfîcteriene fiind cronice și ireversibile, destul de greu și de puțin influențate prin terapie simptomatică.

Scorul funcțional vizual nu a determinat legături nici cu scorurile EDSS și nici cu media anuală a puseelor, deși proporția celor care au prezentat simptomatologie la acest nivel a fost de 48,38%, fiind vorba de tulburări cronice preexistente inițierii terapiei imunomodulatoare.

Procentul pacienților care au prezentat o alterare a stării mentale a fost destul de ridicat în lotul tratat cu Copaxone, și anume de 19,35%, explicabil pe de o parte prin faptul că, acest preparat poate fi administrat și pacienților cu tulburări mentale și ale stării de dispoziție, incompatibile cu terapia cu preparate pe bază de interferon, iar pe de altă parte prin faptul că lotul de pacienți tratați cu Copaxone a avut o durată medie a bolii mai mare la inițierea terapiei, știut fiind faptul că, după un timp de evoluție, apar și tulburările de alterare cognitivă la acești pacienți. S-a observat apariția unei corelații semnificative între scorul funcțional cerebral și rata medie anuală a puseelor după primul an de tratament cu Copaxone, ceea ce înseamnă că simptomatologia prezentată a determinat accentuarea

tulburărilor mentale deja existente înainte de instituirea tratamentului. În mod sigur profilul psihologic al acestui grup de pacienți ar fi fost total diferit de al celorlate loturi (dacă ar fi putut fi realizat), având în vedere durata mai mare de evoluție a bolii, gradul de acceptare și așteptările pacienților fiind diferite din acest motiv.

Fatigabilitatea a fost prezentă în proporție de 38,7% din totalul lotului. Nu s-au realizat corelații între scorul funcțional determinat de prezența fatigabilității și scorurile EDSS sau rata medie anuală a puseelor, aceasta fiind o manifestare clinică supusă subiectivismului pacientului, greu de influențat terapeutic și nu rareori neglijată din punct de vedere clinic.

6.4. INTERPRETAREA DATELOR FUNCȚIE DE REZULTATELE PARAMETRILOR BIOLOGICI LA LOTUL TRATAT CU COPAXONE

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).

După primul an de tratament cu Copaxone, doar 2 pacienți (6,45%) au prezentat anemie, restul au avut probe biologice normale.

În ceea ce privește repartitia funcție de sex, practic nici un bărbat nu a prezentat modificări ale parametrilor biologici, aceste survenind la 2 femei, de 38, respectiv 46 de ani.

În anul 2006, probele biologice au fost normale practic la toți pacienții din lotul tratat cu Copaxone, neîntâlnindu-se nici o modificare patologică a parametrilor biologici.

7. ANALIZA COMPARATIVĂ A LOTURILOR

Parametru	Betaferon	Rebif	Copaxone
Nr. pacienți	38	40	31
Femei	28	27	23
Bărbați	10	13	8
Vârsta medie	32,61	37,05	41,03
Vârsta medie femei	32,68	38,67	43,39
Vârsta medie bărbați	32,40	33,69	34,25
Vechimea bolii (ani)	3,68	6,83	9,81
Nr. mediu de pusee inițiale /an	4	3,68	6
Scor EDSS inițial (medie)	2.31	2.36	2.91
Evoluție clinică bună (nr. pacienți)	9 (23,68%)	12 (30%)	5(16,12%)
Evoluție clinică foarte bună	20(52,63%)	15(37,5%)	10(32,25%)
Evoluție clinică staționară	2 (5,26%)	10 (25%)	15(48,38%)
Evoluție clinică cu progresivitate	7 (18,42%)	3 (7,5%)	1 (3,22%)

Se observă din tabelul de mai sus, că, dacă cel puțin din punctul de vedere al repartiției pe sexe, loturile au fost similare, având o preponderență a pacienților de sex feminin (aproximativ 70% din fiecare lot), ceilalți parametrii deosebit de importanți la inițierea terapiei imunomodulatoare, respectiv vârsta medie și vechimea bolii, au prezentat modificări esențiale. În lotul tratat cu Betaferon au fost pacienții cu vârsta medie cea mai scăzută, și deasemenea și cu vechimea cea mai mică a bolii la

instituirea terapiei, pe când lotul tratat cu Copaxone a avut cele mai mari valori ale acestor doi parametri, fapt important și care s-a regăsit pe deplin în modul de evoluție al pacienților pe parcursul terapiei. În ceea ce privește scorurile EDSS inițiale, acestea au fost oarecum similare în toate cele trei loturi, deși timpul mediu de evoluție al bolii a fost diferit. Însă trebuie să realizăm faptul că este vorba de o medie a scorurilor EDSS, iar numărul mare de pacienți din lotul tratat cu Copaxone, care au avut scoruri EDSS crescute a determinat ca media să fie similară, deși, după cum am văzut, structura lotului a fost complet diferită față de loturile tratate cu Betaferon sau Rebif.

Totodată, rata medie inițială a puseelor a fost similară în loturile tratate cu Betaferon și Rebif, și mai mare la cei tratați cu Copaxone, lucru normal, dacă ne gândim că acest ultim lot a prezentat o valoare mai mare a timpului de evoluție al bolii la inițierea terapiei. În mod clar vârsta la inițierea terapiei și vechimea bolii au influențat tipul de evoluție al bolii sub tratament imunomodulator, lotul care a răspuns per global cel mai bine la tratament fiind cel cu Betaferon, unde evoluția clinică foarte bună sub tratament s-a întâlnit la peste 50% dintre pacienți, situația fiind inversă în lotul tratat cu Copaxone unde evoluția staționară a atins aproape procentul de 50% din totalul lotului. Vârsta înaintată și vechimea mare a bolii la pacienții din acest ultim lot ne-au arătat în mod clar că indicațiile imunomodulării trebuie regândite, mai ales în contextul în care accesibilitatea pacienților la aceste terapii este limitată din punct de vedere financiar.

Scorul funcțional EDSS	Betaferon	Rebif	Copaxone
Piramidal	100%	60%	74,19%
Cerebelos	42,10%	25%	45,16%
Trunchi cerebral	23,68%	42,5%	54,8%
Sistem senzitiv	5,26%	50%	70,96%
Funcții sfincteriene	31,57%	45%	51,6%
Funcții vizuale	13,15%	22,5%	48,38%
Funcții mentale	2,63%	0%	19,35%
Fatigabilitatea	34,21%	27,5%	38,7%

Deasemenea, și profilul de afectare neurologică a acestor pacienți a fost diferit. Evoluția cea mai bună regăsită la lotul tratat cu Betaferon se poate spune că s-a întâlnit și datorită profilului de afectare funcțională predominant motorie, în grade ușoare. În lotul tratat cu Copaxone remarcăm afectarea mult mai polimorfă a diferitelor sisteme funcționale, ușor de înțeles dacă ne gândim la timpul mai lung de evoluție al bolii. Observăm prezența în procente mult mai ridicate nu numai a fatigabilității, dar și a tulburărilor mentale, legate de disfuncția cognitivă care poate apare pe parcursul evoluției bolii, precum și a celor sfincteriene și vizuale.

Parametru	Betaferon anul 1	Betaferon anul 2	Betaferon anul 3	Rebif anul 1	Rebif anul 2	Copaxone anul 1	Copaxone anul 2
Anemie	5,26%	5,26%	5,26%	5%	2,5%	6,45%	-
Leucopenie	-	-	-	7,5%	2,5%	-	-
Trombocitopenie	2,63%	7,89%	13,15%	-	-	-	-
Anemie+trombo- citopenie	-	-	5,26%	-	2,5%	-	-
Leucopenie+ trombocitopenie	-	-	-	-	2,5%	-	-
Pancitopenie	-	-	-	2,5%	-	-	-
Citoliză hepatică	-	-	-	5%	2,5%	-	-
Citoliză hepatică+ leucopenie		-	-	2,5%	-	-	-

În ceea ce privește reacțiile adverse biologice întâlnite pe parcursul monitorizării pacienților, observăm că cele mai puține astfel de evenimente s-au întâmplat la lotul tratat cu Copaxone, iar cele mai multe la cel tratat cu Rebif. Oricum, trebuie menționat că nici unul dintre aceste evenimente biologice nu a determinat suspendarea terapiei imunomodulatoare. Putem spune deci că profilul de siguranță al Copaxone a fost cel mai ridicat, iar dintre pacienții tratați cu interferon, cei cu Rebif ar necesita o urmărire mai riguroasă.

Menționez că analiza comparativă dintre cele două loturi de pacienți tratați cu Rebif, respectiv cu Copaxone, a constituit subiectul unei lucrări prezentate sub formă de poster la Congresul EFNS de la Atena din 2005 ("COMPARATIVE CLINICAL AND BIOLOGICAL EVOLUTION OF PATIENTS WITH RELAPSING - REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS TREATED WITH COPAXONE AND REBIF 44")

CONCLUZII

- Scleroza multiplă reprezintă o problemă de mare importanță în țara noastră, având în vedere că ne aflăm în zona geografică cu prevalență mare, iar creșterea accesibilității populației la metodele moderne de diagnostic, în speță cele imagistice a crescut în ultimii ani, având în continuare un trend ascendent.
- Invaliditatea pe care această afecțiune o poate produce la grupa de vârstă afectată (debutul clinic având loc în majoritatea cazurilor între 25-45 ani) reprezintă o cauză majoră de handicap, care alături de afectarea aspectelor de calitate a vieții determină creșterea costurilor indirecte aferente bolii, mult mai mari decât cele directe, care desigur că nu sunt nici ele de neglijat.
- Impactul sclerozei multiple asupra aspectelor legate de calitatea vieții este substanțial, nu numai prin handicapul motor pe care îl produce, dar și prin cel cognitiv, și nu în ultimul rând prin dezintegrarea socială pe care o determină, afectând din acest punct de vedere nu numai pacientul dar și familia acestuia, nu rare fiind cazurile în care aparținătorii nu au putut face față situației de a îngriji un bolnav dependent, cu atât mai mult cu cât la noi în țară, spre deosebire de alte țări europene sau de SUA, serviciile socio-medicale comunitare sunt slab reprezentate, încercându-se organizarea acestora de către diferite organizații non-guvernamentale, din păcate fără mare sprijin și implicare din partea factorilor decizionali ai statului.
- Crearea Programului Național de Prevenție Secundară în Scleroza Multiplă a reprezentat un pas foarte important în abordarea terapeutică a acestei boli, care poate azi să fie tratată în concordanță cu ghidurile clinice europene și internaționale, la cele mai înalte standarde. Faptul că astăzi sunt disponibile toate preparatele aprobate pentru tratamentul imunomodulator, care și-a dovedit capacitatea de a modifica evoluția bolii, dă acestor pacienți șansa unei vieți cu o integrare socială mai mare și la noi în țară, deși există încă o mulțime de prejudecăți de care aceștia, familiile lor și chiar și personalul medical se lovesc zilnic. Din păcate, deși numărul pacienților incluși în Program a crescut de la an la an, numărul acestora este limitat și insuficient pentru numărul real de bolnavi potențial beneficiari ai acestor terapii moderne, desigur acest lucru fiind determinat de particularitățile socio-economice ale țării noastre, cu un sistem sanitar care a evoluat destui ani la limita de „avarie” a fondurilor, în principal din cauza imposibilităților de colectare bugetară și chiar de administrare a fondurilor existente. Odată cu integrarea României în Uniunea Europeană la 01.01.2007, țara noastră a fost nevoită să se alieze politicilor comunitare din domeniul sănătății, existând acum o mai mare deschidere privind execuția bugetară și administrarea fondurilor alocate Programelor naționale de sănătate.
- Criteriile de includere în Program trebuie să fie bine respectate, fără discriminare, dar ținându-se cont mai mult de gradul potențial de responsivitate la tratament, mai ales în condițiile existenței unui număr limitat de pacienți beneficiari. S-a văzut foarte clar că sublotul de pacienți care a fost tratat cu Copaxone, a avut caracteristici net diferite față de celelalte două loturi în ceea ce privește vârsta și

- vechimea bolii la inițierea terapiei, și ca urmare și rezultatele clinice au fost mai puțin satisfăcătoare, aproape jumătate dintre pacienți având o evoluție staționară, pe care este posibil să o fi avut dat fiind evoluția naturală a bolii.
- Aspectele etice legate de respectarea criteriilor de includere sunt greu de cuantificat și apasă greu pe umerii medicilor neurologi curanți implicați în decizia inițierii sau nu a acestor tratamente costisitoare. Criteriile medicale, care cel puțin în opinia mea ar trebui să fie mai stricte și mai riguroase, chiar dacă acest lucru ar crea un impact psihologic mai mare asupra factorilor decizionali, respectiv medicii curanți, trebuie respectate cu strictețe, mai ales în condițiile existenței unui număr limitat de beneficiari ai Programului Național de prevenție secundară a sclerozei multiple.
 - Administrarea acestor preparate cât mai precoce de la debutul bolii determină rezultate clinice benefice în majoritatea cazurilor.
 - După primul an de tratament este necesar să se facă o evaluare riguroasă a evoluției fiecărui pacient în parte, pentru a se putea identifica cât mai bine pacienții neresponsivi la tratament, care pot beneficia de alte indicații terapeutice, mai ales în contextul existenței unui număr limitat de bolnavi care pot beneficia de aceste terapii foarte costisitoare.
 - Studiul s-a realizat prin urmărirea a trei loturi de pacienți cu scleroză multiplă, aflați în tratament cu Betaferon (38 de pacienți), Rebif 44 (40 de pacienți) și Copaxone (31 de pacienți).
 - Eficacitatea preparatelor imunomodulatoare în scăderea ratei puseelor și a progresiei deficitului neurologic s-a observat în toate loturile studiate, cu particularități legate de structura acestora.
 - Cu cât scorul EDSS a fost mai mic și numărul de pusee mai mari, deci mecanismele inflamatorii au fost preponderente, ceea ce se întâmplă de obicei în fazele precoce ale bolii, răspunsul terapeutic la imunomodulatoare a fost mai bun, deci în mod clar trebuie pledat pentru o inițiere cât mai precoce a acestor terapii. Practic, și țara noastră s-a raliat ghidurilor clinice privitoare la CIS (sindromul clinic izolat) care a devenit o țintă terapeutică la criteriile de includere a pacienților în Programul Național.
 - Scorul EDSS inițial s-a corelat în mod distinct semnificativ cu toate scorurile EDSS calculate în anii următori, ceea ce înseamnă că, cu cât forma de boală este mai ușoară și cu o afectare neurologică mai mică, terapia imunomodulatoare este mai eficace, întârziind practic atingerea gradelor de dizabilitate funcțională neurologică.
 - Afectarea multifuncțională, a mai multor sisteme neurologice a determinat un prognostic mai prost, cu un răspuns terapeutic mai slab, deci în mod clar trebuie să intervenim înainte de a se produce degradarea neurologică plurifactorială. Din punct de vedere funcțional, prezența afectării neurologice la mai multe nivele chiar de la inițierea terapiei, independent de vechimea bolii sau de vârsta la debutul tratamentului, deoarece acestea au fost similare, este un factor de prognostic negativ care ne poate face să ne gândim la posibilitatea apariției unui grad mai mic de responsivitate la tratament.
 - Efectele adverse biologice apărute mai ales la nivel hematologic au fost minore, au apărut aproape în exclusivitate la femei și nu au determinat întreruperea

- tratamentelor. Reacțiile adverse au fost mai frecvente la pacienții tratați cu preparate pe bază de interferon, dar am remarcat apariția anemiei și la pacienți tratați cu Copaxone, fapt nerelatat în literatură. Putem spune că profilul de siguranță al Copaxone a fost cel mai ridicat, iar dintre pacienții tratați cu interferon, cei cu Rebif ar necesita o urmărire mai riguroasă.
- Tolerabilitatea preparatelor a fost foarte bună în toate loturile analizate, nu s-a înregistrat nici un caz de abandon al terapiei, iar complianța pacienților a fost deosebit de bună.
 - Evaluarea imagistică anuală, deși costisitoare este necesară pentru a cuantifica gradul de responsivitate la tratament, analiza statistică a fost mult mai riguroasă în cazul pacienților din lotul tratat cu Betaferon, care au beneficiat de explorare anuală prin RMN inclusiv cu administrare de substanță de contrast. 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, sugerând astfel consolidarea acestuia, acest tip de terapie trebuind să fie efectuată cât mai mult posibil, atâta timp cât nu apar reacții adverse intolerabile și desigur atâta timp cât pacientul dorește să îl efectueze, fiind vorba de administrări parenterale, care uneori pot descuraja pacienții pe termen lung, acesta fiind de altfel marele inconvenient al preparatelor actuale cu caracter imunomodulator.
 - Betaferonul (la acest lot a fost folosit chestionarul de apreciere a calității vieții) a determinat ameliorări importante ale calității vieții, ameliorarea parametrilor cuantificați la chestionar având loc în primul an de tratament, atunci când pacienții au cele mai multe speranțe de la instituirea unei terapii inovatoare care poate schimba cursul evoluției bolii.
 - În concluzie, reamintim faptul că ***imunomodulatoarele ar trebui să reprezinte prima linie de tratament în forma recurent-remisiă de scleroză multiplă***, instituită cât mai repede posibil după stabilirea unui diagnostic pozitiv. Pacienții ar trebui minuțios informați asupra tuturor produselor disponibile din această categorie, despre eficacitatea fiecăruia și despre toate reacțiile adverse posibile care pot apărea sub terapie, precum și ar trebui insistat mai mult asupra faptului că aceste preparate nu oferă un tratament curativ al bolii, ci doar de întârziere a evolutivității acesteia, conducând în mare parte la ameliorarea calității vieții. Ținând cont atât de ***caracteristicile produsului farmacologic*** cât și de ***cazul particular al fiecărui pacient în parte*** (forma de boală, timp de evoluție, stadiu evolutiv, alte patologii asociate, complianța preconizată la tratament și la modul lui de administrare, toleranța la anumite reacții adverse) medicul curant va îndruma pacientul în alegerea celei mai potrivite terapii imunomodulatoare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al:** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–146.
4. **Compston A:** Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 553-561.
24. **Stamatoiu I.C:** Scleroza multiplă, Editura medicală, București, 1989. Capitolul 3: Concepții etiopatogenice, pg. 47-112.
45. **Caon C. & contributors:** Multiple Sclerosis: A Case for Early Treatment; 2003, www.medscape.com/viewarticle/459285
49. **McDonald W.I. & contributors:** Recommended diagnosis criteria for MS: guidelines from the International Panel of the Diagnosis of MS; 2001, *Ann Neurol*; 50:121-127
65. **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
68. **Noseworthy J:** Disease Modifying Treatments: Future Prospects; *J of the Neurological Sciences*, 2001, vol 187, suppl. 1, S 322
77. **Yong Wee:** Differential mechanism of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS; *Neurology* 2002; 59:802-808
78. **Bielekova B & contributors:** Multiple Sclerosis: Immunotherapy; 2004 www.treatment-options.com
81. **Goodkin DE:** Interferon beta therapy for multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1486-1487.
102. **Băjenaru O:** Tratamentul imunomodulator în scleroza multiplă-indicații, beneficii și limite; *Rev. Soc Rom de Neurol*, vol 1, Nr. 1, 17
105. **Arnon R, Sela M, Teitelbaum D:** New insights into the mechanism of action of copolymer 1 in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neurol* 1996; 243 (Suppl 1): S8-S13.
106. **Kohriyama T & contributors:** Newer disease-modifying drugs: glatiramer acetate and mitoxantrone; *Nippon Rinsho* 2003; 61:1381-1387
107. **Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al:** Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J Neuroimmunol* 1998; 92: 113-21.
108. **Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al:** Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing- remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995 Jul; 45(7): 1268-76
109. **Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al:** Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998 Mar; 50(3): 701-8
110. **Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS:** Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data; *Acta Neurol Scand.* 2005 Jan; 111(1):42-7.
112. **Constantinescu C, Kappos L:** New approaches to the treatment of multiple sclerosis; *Pharmacy & Therapeutics* 2002/2003; 58-60
115. **Merino G:** Immunosuppressive medication in multiple sclerosis; *Rev Neurol* 2002; 35:1154-1158
132. **Bornstein M, Miller A, Slagle S, et al:** A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991 Apr; 41(4): 533-9
143. **Francis GS:** Importance of benefit-to-risk assessment for disease-modifying drugs used to treat MS; *J Neurol.* 2004 Sep; 251 Suppl 5:v42-v49.
144. **Stuart WH, Cohan S, Richert JR, Achiron A:** Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis; *Neurology.* 2004 Dec 14; 63(11 Suppl 5):S19-27.
145. **Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F:** Treatment optimization in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2004; 31: 157-168.

146. **Johnson Richard T:** Current Therapy in Neurologic Diseases, 1990. Multiple Sclerosis (Robert M. Herndon), pg. 159-168.
147. **Mitchell G:** Update on multiple sclerosis therapy. Med Clin North Am. 1993; 77(1): 231-249.
148. **Calabresi P. A.:** Considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis; Neurology 2002;58:S10-S22
149. **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
150. **Rudick A Richard:** The Case for Early Diagnosis and Treatment In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Int J MS Care sept 1999; 1: 1-6.
151. **Ebers GC:** Disease evolution in multiple sclerosis; J Neurol 2006 Nov; 253 Suppl 6:vi3-vi8.
179. **Huntley A, Ernst E:** Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: A systematic review. Complement Therap Med. 2000; 8(2): 97-105.