

REVISTA ESPAÑOLA DE

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La farmacoeconomía y la esclerosis múltiple: situación en España

V. Casado*, T. Arbizu**

**Unidad de Esclerosis Múltiple, **Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple.*

Hospital Universitario de Bellvitge.

Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

How to treat multiple sclerosis patients in the secondary progressive phase today

Maria Pia Amato*, Marta Giannini**

**Associate Professor of Neurology at the Department of Neurology. University of Florence.*

***Neurologist. Research grant in our Department of Neurology. University of Florence.*

Florence. Italy.

Autologous stem cell treatment in Multiple Sclerosis. Where are we now?

O. R. Hommes

Chairman European Charcot Foundation.

Molenhoek. The Netherlands.

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

STAFF

Director:

Óscar Fernández Fernández
Director Instituto Neurociencias Clínicas
Jefe de Servicio de Neurología
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Comité de redacción:

Secretaría de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres	M. Guerrero Fernández	G. Luque Fernández
R. Bustamante Toledo	A. León Martín	G. Mayorga Mayorga
V. Fernández Sánchez	L. Leyva Fernández	J. A. Tamayo Toledo

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño	<i>Madrid</i>	Xavier Montalbán Gairin	<i>Barcelona</i>
Txomin Arbizu Urdain	<i>Barcelona</i>	Fco. Javier Olascoaga Urtaza	<i>San Sebastián</i>
Rafael Arroyo González	<i>Madrid</i>	Jose María Prieto González	<i>Santiago de Compostela</i>
Marina Bujanda	<i>Navarra</i>	Alfredo Rodríguez Antigüedad	<i>Basurto (Vizcaya)</i>
Francisco Coret Ferrer	<i>Valencia</i>	Albert Saiz Hinarejos	<i>Barcelona</i>
J. A. García-Merino	<i>Madrid</i>	Alberto Tuñón Álvarez	<i>Oviedo</i>
Miguel Ángel Hernández Pérez	<i>Sta. Cruz de Tenerife</i>	Clara de Andrés de Frutos	<i>Madrid</i>
Carlos Hernández Lahoz	<i>Oviedo</i>	Purificación de Castro Lorenzo	<i>Pamplona</i>
Guillermo Izquierdo Ayuso	<i>Sevilla</i>	Jordi Matías-Guiu Guía	<i>Madrid</i>

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito	<i>Getafe (Madrid)</i>	Miguel Guerrero Fernández	<i>Granada</i>
Carmen Arnal García	<i>Granada</i>	Jose M ^o Gutiérrez García	<i>Valladolid</i>
Jose Ramón Ara Callizo	<i>Zaragoza</i>	Cristina Íñiguez Martínez	<i>Zaragoza</i>
Joaquín Argente Alcalá	<i>Cádiz</i>	Francisco Lacruz	<i>Navarra</i>
Manuel Arias Gómez	<i>S. de Compostela</i>	José Meca Lallana	<i>Murcia</i>
Julián Benito	<i>Móstoles (Madrid)</i>	Celia Oreja Guevara	<i>Madrid</i>
Wadih Bowakin Dib	<i>Valladolid</i>	Ángel Pérez Sempere	<i>Alicante</i>
Luís Brieva Ruíz	<i>Lleida</i>	Cristina Ramo Tello	<i>Badalona</i>
Inma Bonaventura Ibars	<i>Tarrasa (Barcelona)</i>	Jordi Río Izquierdo	<i>Barcelona</i>
Carmen Durán Herrera	<i>Badajoz</i>	Elena Rodríguez García	<i>Madrid</i>
Joaquín Escudero Torrella	<i>Valencia</i>	Jesús Romero López	<i>Vigo</i>
Ricardo Fernández Bolaños	<i>Sevilla</i>	Jaume Roquer González	<i>Barcelona</i>
Dionisio Fernández Uría	<i>Asturias</i>	Fernando Sánchez López	<i>Córdoba</i>
Jesús Foronda Benoga	<i>Jaén</i>	Mar Tintoré Subirana	<i>Barcelona</i>
Pedro García Ruíz-Espiga	<i>Madrid</i>	Antonio Uclés	<i>Sevilla</i>
Juan Carlos García-Manco	<i>Bilbao</i>	Antonio Yusta Izquierdo	<i>Guadalajara</i>
María Pilar Granés Ibáñez	<i>Lérida</i>	Juan José Zarranz	
Pedro Guardado Santerías	<i>Almería</i>	Imirizaldu	<i>Bilbao</i>

EDITA:
 Línea
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1^o Dcha.
28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32
Fax: 91 411 01 46
E-mail:
informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

© 2008

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Volumen I - Nº 8 - Septiembre de 2008

La farmacoeconomía y la esclerosis múltiple: situación en España

V. Casado*, T. Arbizu**

**Unidad de Esclerosis Múltiple, **Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple.
Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

5

How to treat multiple sclerosis patients in the secondary progressive phase today

Maria Pia Amato*, Marta Giannini**

**Associate Professor of Neurology at the Department of Neurology. University of Florence.
**Neurologist. Research grant in our Department of Neurology.
University of Florence. Florence. Italy.*

17

Autologous stem cell treatment in Multiple Sclerosis. Where are we now?

O. R. Hommes

*Chairman European Charcot Foundation.
Molenhoek. The Netherlands.*

26

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

30

Agenda de congresos

34

La farmacoeconomía y la esclerosis múltiple: situación en España

V. CASADO*, T. ARBIZU**

*Unidad de Esclerosis Múltiple, **Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple.

Hospital Universitario de Bellvitge.

Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

RESUMEN. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad discapacitante, prevalente y costosa en nuestro medio. En este artículo revisamos estudios sobre el coste de la EM y la eficiencia de los diferentes tratamientos inmunomoduladores empleados en dicha enfermedad, centrándonos en los realizados en nuestro país. Se hace hincapié en la relevancia de conocer estos aspectos económicos de la EM a la hora de manejar la enfermedad, tanto para el clínico en su práctica diaria como para las autoridades sanitarias, a fin de optimizar los recursos disponibles en la sociedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, coste, eficiencia, tratamiento inmunomodulador.

SUMMARY. Multiple sclerosis is a prevalent disease which causes disability and high costs in our society. In this article studies about the cost of MS and about the efficiency of immunomodulatory treatments employed for the disease are revised, mainly the ones that have been published in Spain. Economic aspects of MS are relevant to manage the disease, for physicians in their clinical daily practice and also for sanitary authorities in order to optimize available resources.

Key words: multiple sclerosis, cost, efficiency, immunomodulatory treatment.

La esclerosis múltiple es una enfermedad prevalente en nuestro medio. Afecta a un millón de personas en el mundo (Dean y cols. 1994), y en nuestro país se ha estimado una prevalencia entre 50-79 casos por 100.000 habitantes (Arbizu 1993, Fernández y cols. 1994, Ares y cols. 2007). Es una enfermedad crónica del sistema nervioso central para la que no existe un tratamiento curativo en la actualidad. Constituye la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (Holmes y cols. 1995, Noseworthy y cols. 2000), que es el principal grupo de edad afecto por esta enfermedad. Con sintomatología y evolución variables, el pronóstico en cada caso es incierto, pero discapacitante a medio-largo plazo según los estudios de historia natural (Weinshenker y cols. 1991). En consecuencia, la EM genera un coste importante que recae fundamentalmente sobre el propio paciente, pero también sobre su entorno cercano y sobre toda la sociedad en la que vive.

La fármaco-economía trata de la descripción y análisis de los costes del tratamiento con fármacos para los sistemas de salud y para la sociedad (Townsend, 1987). La evaluación económica de medicamentos y técnicas sanitarias tratan de comparar la eficiencia de diferentes alternativas existentes (Prieto y cols. 2004). Estos conceptos se engloban dentro de una disciplina más amplia que es la Economía de la Salud, una rama de la economía (ciencia social que estudia cómo emplear mejor los recursos que son escasos) dedicada a estudiar la producción y distribución de salud y el consumo de bienes y servicios

en la Atención Sanitaria. Hay que tener en cuenta algunas particularidades de esta disciplina, como por ejemplo que muchas reglas sencillas del funcionamiento del mercado no son aplicables en el caso de los servicios de salud, y la importancia de consideraciones éticas, de efectividad y de eficiencia en las decisiones diagnósticas y terapéuticas (Ortún-Rubio y cols. 2001).

La economía ha llegado con considerable retraso al ámbito de la sanidad, con respecto a otras áreas de actuación que requieren de una inversión pública, como infraestructuras de transportes, defensa, asignación de recursos a proyectos medioambientales, etc. con las que rivaliza el gasto sanitario. Las técnicas de evaluación económica, y entre ellas las del estudio de costes de la enfermedad, no se introdujeron en el campo de la política sanitaria hasta los años setenta. La progresiva limitación de los recursos, la aparición de nuevos tratamientos cada vez más caros y la necesidad de establecer prioridades en el gasto sanitario convierte a la Economía de la Salud en una herramienta necesaria para conciliar lo ilimitado de la demanda sanitaria con lo limitado de los recursos disponibles, en un apoyo esencial en la toma de decisiones.

En los últimos años, el coste de las enfermedades neurológicas despierta un interés creciente, sobre todo en el caso de patologías crónicas, causantes de morbilidad y discapacidad más que de mortalidad en las sociedades desarrolladas. Este hecho se refleja en el informe anual de la Organización Mundial de

la Salud del año 2007 *Las enfermedades neurológicas, un desafío para la Salud Pública* (Public Health Challenges, WHO report 2007) y editoriales de revistas como Lancet (Anonymous, ed. 2007), que además recuerdan lo relativamente poco que se ha invertido en estas patologías teniendo en cuenta los costes que generan. En nuestro país, el informe anual de la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas -FEEN- también hace hincapié en el importante impacto socio-sanitario derivado de las enfermedades neurológicas (FEEN informe anual 2006).

Así pues, se hace necesario el conocimiento del coste de la enfermedad -la EM en nuestro caso- desde una perspectiva global, socio-económica, a fin de lograr la optimización de los recursos disponibles en la sociedad actual.

El objetivo de este trabajo es analizar la EM desde una perspectiva fármaco-económica amplia, en el ámbito de nuestro país. Para ello comentamos los trabajos sobre el tema realizados en España, haciendo hincapié en los cuidados informales, especialmente relevantes en nuestro medio, y comentamos también algunos trabajos interesantes de coste de enfermedad, realizados en otros países y/o en otras patologías, que

nos permiten contextualizar los resultados obtenidos sobre los costes de la EM en nuestro país.

□ Coste de la EM en España

El primero de los trabajos que analiza aspectos sociales y laborales de pacientes afectos de EM en nuestro país es el de de Martínez-Yélamos y cols. (Martínez Yélamos y cols. 1999). Encuentran que más de la mitad de los pacientes analizados, con una duración media de enfermedad de 10,05 +/- 8,4 años, estaban sin empleo debido a la enfermedad, y que únicamente el grado de discapacidad y el nivel educacional se relacionaban de forma independiente con la situación laboral. Además, hasta el 46% de los pacientes con discapacidad severa tenían barreras arquitectónicas en su domicilio, lo que contribuía posiblemente a aumentar su minusvalía e incidía negativamente sobre su calidad de vida.

En los últimos 5 años ya se han publicado algunos estudios específicos del coste de la EM. Encontramos, dentro del análisis coste-utilidad del tratamiento inmunomodulador (IM) en la EM recidivante-remitente (Rubio Terres y cols. 2005, Medina

Tabla I	Costes directos de la EM*					
	EDSS	0	1-3	3,5-5,5	6-7	>7,5
Visitas médicas hospitalarias	124	198	262,9	238,7	157,6	204,4
Visitas médicas hospitalarias, por otras enfermedades	19,4	33,7	61,1	78	63	43
Pruebas complementarias hospitalarias	10,3	160,6	29,1	436,4	8,5	130,8
Pruebas complementarias hospitalarias, por otras enfermedades	14,5	16,6	19	95,2	33,6	24,5
Visitas a médico de familia	0	93,5	173,2	26,7	206,7	100,1
Hospitalización	0	29,4	42	123	135,8	42,6
Desplazamientos en ambulancia	0	21,9	0	330,5	170,3	49,2
Desplazamientos en taxi	0	52,5	196,8	27,5	70,9	75,7
Adaptaciones en el hogar	0	237,4	838,3	2071,3	7188	874,3
Adaptaciones en el coche	0	56	285,7	705,9	1272,3	220
Adaptaciones en lugar de trabajo	0	50,2	35,2	240,6	269,1	69,5
Rehabilitación	0	368,2	1077,2	1201,8	796	569,2
Tratamiento farmacológico	20,6	39,8	81	44,6	66,2	48,1
Tratamiento farmacológico, por otras enfermedades	32,8	197,3	244,7	277,5	309,4	201,3
Cuidados informales	1.069	1.856	5.456	11.555	22.164	4.831
Tratamiento IM	6.785	8.815	9.921	6.584	4.150	8.377
Total costes directos	8.009	11.979	18.399	23.587	36.656	15.591
Total costes directos, por otras enfermedades	67	242	325	451	406	269
COSTES DIRECTOS (TOTAL)	8.706	12.221	18.724	24.037	37.062	15.860

*Expresados en euros por paciente y año, calculado en cada estadio de discapacidad (EDSS) y en el global de la muestra -columna de la derecha- (Casado y cols. 2006).

Tabla II		Costes indirectos debidos a la EM*				
EDSS	0	1,5-3	3,5-5,5	6,0-7,0	>7,5	
1) Coste derivado de ausencias laborales cortas -bajas- debidas a la EM/otras enfermedades	902/0	1.415/1.155	1.683/358	2.113/0	0/0	1.394/693
Bajas (n° días/año)	6,04	13,48	16,3	21,47	0	13,15
Bajas (n° días/año) por otras enfermedades	0,48	12,9	4,33	0	0	7,9
Ausencias laborales (n° horas/año)	35,04	14,65	30,2	0	0	18,2
2) Coste derivado de ausencias laborales largas, a consecuencia del cambio en la situación laboral	4.719	4.046	7.555	15.048	15.779	6.326
% p. con invalidez prematura	0	15	38	70	82	26,5
% p. con jubilación prematura	0	0,9	0	0	9	1
% p. con reducción jornada laboral	4	1,8	2,4	0	0	2
% p. con cambio de su puesto de trabajo	13	4,7	4,7	0	0	5
% p. que mantienen trabajo sin cambios a pesar de su EM	4	9	4,7	6	0	7
Total costes indirectos estrictamente debidos a su EM	5.621	5.461	9.238	17.161	15.779	7.719
Total de costes indirectos (por EM y otros motivos)	5.621	6.616	9.596	17.161	15.779	8.412

*Expresados en euros por paciente y año, en los diferentes estadios de discapacidad (EDSS) y, en la columna de la derecha, en el global de la muestra. En el apartado de ausencias cortas (días de baja laboral) se describen también los costes indirectos derivados de otras enfermedades diferentes de la EM (Casado y cols. 2006).

Redondo y cols. 2004), que comentaremos más adelante, una estimación del coste de la EM en 102 pacientes, en 3 estadios de discapacidad que resulta de 1.803, 19.833, y 38.244 euros anuales por paciente, respectivamente. En este trabajo no se consideraron costes intangibles, de tratamiento IM ni de cuidados informales; proporciona datos de costes agregados, totales, con una metodología algo imprecisa.

En 2 trabajos posteriores (Casado y cols. 2006, 2007) se analizan exhaustivamente el coste de la EM, a partir de datos de 211 pacientes controlados en la Unidad de EM del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). Los pacientes se estratifican en 5 estadios de discapacidad en función de su EDSS, estableciéndose 5 intervalos de EDSS clínicamente relevantes (EDSS 0, 1-3, 3,5-5,5, 6-7, $\geq 7,5$). Se describen todos los ítems que intervienen en dicho coste y su evolución a la vez que progresa la discapacidad de la EM. Los costes directos e indirectos resultan por paciente de 14.327, 18.837, 27.869, 41.198 y 52.841 euros anuales, en los 5 estadios de discapacidad, respectivamente (Tablas I y II); en fases iniciales de la EM el tratamiento IM es el factor que más contribuye al coste, mientras que en fases avanzadas (cuando se alcanza el EDSS >6) son los costes derivados de los cuidados informales los que más contribuyen al total. Los costes directos, que engloban los derivados del uso de recursos para la detección, tratamiento, investigación y seguimiento de la enfermedad, incluyendo asistencia sanitaria y no sanitaria, resultan ser mayores que los indirectos (34,6% del coste global), deri-

vados de la pérdida de productividad laboral que causa la EM. Los costes aumentan globalmente a medida que progresa la discapacidad de la EM. El coste medio anual por paciente se estima en 24.272 euros. En la muestra analizada recibían tratamiento IM un 67% de los pacientes, lo que supone un porcentaje mayor que lo esperable en una población general de pacientes. Se estimó un coste medio anual por paciente, ajustado al porcentaje de pacientes tratados habitualmente en la Unidad de EM del Hospital Universitario de Bellvitge, de 19.589 euros. Así, el coste debido al tratamiento IM supone entre el 19-34% del coste total de la EM, dependiendo del porcentaje de pacientes tratados con IM que se considere. Se calculan también los costes intangibles derivados de la EM, que son aquellos que ocurren como consecuencia del sufrimiento y la pérdida de calidad de vida, bienestar... debido a la enfermedad y/o a su tratamiento, soportados por el paciente (dolor, sufrimiento, tristeza, *handicap* social). Resultan de 0, 1.100, 8.250, 9.900, y 11.000 euros anuales por paciente, en los diferentes estadios de EDSS considerados (Tabla III). Se calculan a partir de medidas validadas de calidad de vida, ya que, a diferencia de los costes directos e indirectos -tangibles-, estos costes intangibles no son susceptibles de valoración en el mercado. El interés de estos costes intangibles viene dado, además de por su repercusión monetaria en una enfermedad crónica y discapacitante como la EM, porque reflejan un coste global, en cantidad y calidad de vida, y al no verse influidos por diferencias entre sistemas sanitarios,

Tabla III

Costes intangibles de la EM*

EDSS	EDSS=0	EDSS=1-3	EDSS=3,5-5,5	EDSS=6-7	EDSS=7,5-9,5	Media global	Pacientes en brote
Coste (si AVAC = 55.000 euros)	0	1.100	8.250	9.900	11.000	4.400	539
Coste (si AVAC = 33.000 euros)	0	660	4.950	5.940	6.600	2.640	323,4
Coste (si AVAC = 77.000 euros)	0	1.540	11.550	13.860	15.400	6.160	754,6

* Expresado en euros por paciente y año, en función de la discapacidad (EDSS); en la columna de la derecha, los costes por paciente derivados de la ocurrencia de un brote de EM (Casado y cols. 2007).

costes unitarios... en las diferentes poblaciones de pacientes permiten establecer comparaciones entre ellas, lo que supone una herramienta útil a la hora de asignar recursos eficientemente.

El coste de un brote de EM ha sido objeto en nuestro país de un trabajo (Casado y cols. 2006), en el que se analizan los costes del brote de EM en 2 escenarios alternativos de tratamiento: ingreso hospitalario y administración de tratamiento corticoideo endovenoso ambulatorio, en hospital de día. Se obtiene un coste por paciente y brote de 3.029 euros, algo mayor en el segundo escenario considerado -tratamiento en hospital de día- (3.068 euros). Los costes directos e indirectos contribuyen de forma similar al total, a lo que se añaden 539 euros de costes intangibles.

En los mismos años, en el marco de un amplio estudio europeo de coste de la EM (Kobelt y cols. 2006), se publicaron los resultados obtenidos de dicho estudio a partir de los datos de 1.848 pacientes de nuestro país (Kobelt y cols. 2006 en España). El estudio se llevó a cabo analizando datos de 13.186 pacientes de varios países europeos, provenientes de asociaciones de pacientes. Todos los datos, tanto económicos como clínicos y sociodemográficos, se obtuvieron a partir de cuestionarios respondidos por los propios pacientes, sin que existiera un seguimiento clínico en el proceso. El coste por paciente en España resultó de 19.702, 41.346 y 65.693 euros anuales, en estadios de discapacidad leve, moderada y grave, respectivamente, incluyendo costes directos e indirectos; los costes intangibles resultaron de 13.817 euros por paciente y año. El estudio resalta que el 56,2% de los costes que genera la EM ocurren fuera del sistema sanitario (costes indirectos, costes de cuidados informales). Encuentra que los costes directos (73,8% del total) superan en gran medida a los indirectos, en parte debido a los costes de los cuidados informales (30% del total), que aumentan dramáticamente con la discapacidad (de 600 a 34.000 euros/año por paciente, en estadio leve y grave de discapacidad, respectivamente). Los costes del tratamiento inmunomodulador, el otro factor que contribuye de forma importante al coste global de la EM, suponen el 19% del total, con un 52,4%

de pacientes recibiendo tratamiento IM en el global de la muestra. El coste del brote se estima como la diferencia de coste entre los pacientes que refirieron haber sufrido un brote y los que no, en 2.758 euros por paciente y brote. Los costes indirectos se multiplican por 8 al progresar la enfermedad (hasta alcanzar 15.000 euros aproximadamente por paciente y año cuando el EDSS \geq 8).

Estos trabajos ponen de manifiesto la importancia de los cuidados informales en el coste global de la EM. Los cuidados informales son aquellos servicios heterogéneos, generalmente prestados por familiares o personas allegadas al entorno social del enfermo para la asistencia y cuidado del enfermo, que no están retribuidos. Su valoración y cálculo no están estandarizados en la actualidad, y diferentes estimaciones de los mismos son posibles (Gubieras y cols. 2006).

En nuestro país, al igual que en Italia (Amato y cols. 2001), estos cuidados son asumidos por la familia del paciente en su mayor parte y de forma culturalmente aceptada, con lo que su coste ha sido probablemente infravalorado hasta el momento. En estadios de discapacidad grave (EDSS \geq 7) alcanzan un coste anual por paciente de hasta 22.164-34.000 euros, (Casado y cols. 2006, Kobelt y cols. 2006), lo que representa el 25%-30% del coste global de la enfermedad.

No ocurre así en países como Suecia, que disponen de amplios servicios sociales para los discapacitados. Estas diferencias quedan patentes en el reciente trabajo europeo (Kobelt y cols. 2006), que obtiene que los cuidados informales suponen un 5% del coste total de la EM en Suecia, frente a un 30% en España y un 36% en Italia. Ya hace 10 años, otro trabajo europeo (Murphy y cols. 1998) apuntaba a los cuidados informales como responsables del mayor coste de la EM en el Reino Unido que en Francia.

Hasta ahora, en nuestro país, los costes informales no eran asumidos por el sistema público de salud. Para reducir la carga que soportan las familias de los pacientes y mejorar su calidad de vida es necesario que los servicios sociales aporten más recursos económicos. En este sentido es importante la mejora que puede suponer para el colectivo de las personas con

discapacidad o en situación de dependencia, la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia. La ley define la autonomía como “la capacidad percibida de controlar, afrontar y tomar decisiones personales acerca de cómo vivir de acuerdo con las normas y preferencias propias”, y la dependencia como “el estado de carácter permanente en que encuentren las personas que, por razones derivadas de la edad, la enfermedad o la discapacidad y ligadas a la falta o pérdida de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, precisan la atención de otra u otras personas o ayudas importantes para realizar las actividades básicas de la vida diaria” (LEY 39/06).

En la actualidad, en nuestro país se está llevando a cabo un estudio de costes de la EM en diferentes comunidades autónomas -EcodEM-. Es un estudio observacional, abierto, multicéntrico, con enfoque de prevalencia y desde la perspectiva de la sociedad. Se incluirán 1.400 pacientes y sus cuidadores (200 por cada comunidad autónoma), 140 pacientes en cada estadio de discapacidad, medida ésta con la escala EDSS y estableciéndose 10 estadios (EDSS=0, EDSS=1-1,5, EDSS=2-2,5, EDSS=3-3,5, EDSS=4-4,5, EDSS=5-5,5, EDSS=6-6,5, EDSS=7-7,5, EDSS=8-8,5, EDSS=9-9,5). Se estudiará también el coste de un brote de EM (700 pacientes, 100 por cada comunidad autónoma) y el coste del diagnóstico (210 pacientes, 30 por cada comunidad autónoma). A partir de los datos obtenidos se determinarán los costes directos, indirectos e intangibles de la EM, y el porcentaje de cada uno de ellos en el coste global de la enfermedad en nuestro país. Los costes se analizarán en cada uno de los 10 estadios de discapacidad. Asimismo, se calculará el coste adicional de un brote y del diagnóstico de la enfermedad. Este es de los primeros estudios de coste de la EM en nuestro país en una muestra amplia de pacientes e incluyendo diferentes comunidades autónomas. El conocimiento de estos costes aportará información de gran importancia para la toma de decisiones en política sanitaria a la hora de asignar recursos eficientemente. Algunos resultados preliminares de este estudio, descritos en Tabla IV y Figura 1, ya han sido comunicados (Gubieras y cols. 2007).

Estudios de coste-efectividad en EM en España

Los estudios coste-efectividad (C-E) son las herramientas empleadas habitualmente en las evaluaciones fármaco-económicas. Comparan las distintas estrategias terapéuticas existentes en cuanto a la relación

Tabla IV Características de los pacientes incluidos en el estudio EcodEM*

Número de pacientes	516
Edad, media años (DE)	43,1 (11,2)
Sexo, % mujeres	67%
Años de duración de la EM, media (DE)	11,7 (8,1)
Forma clínica, % de RR/SP/PP	62% - 28% - 10%
Brotos en año previo, media (DE)	0,4 (0,9)

*En el total de Comunidades Autónomas, a la mitad del periodo de inclusión (Gubieras y cols. 2007).

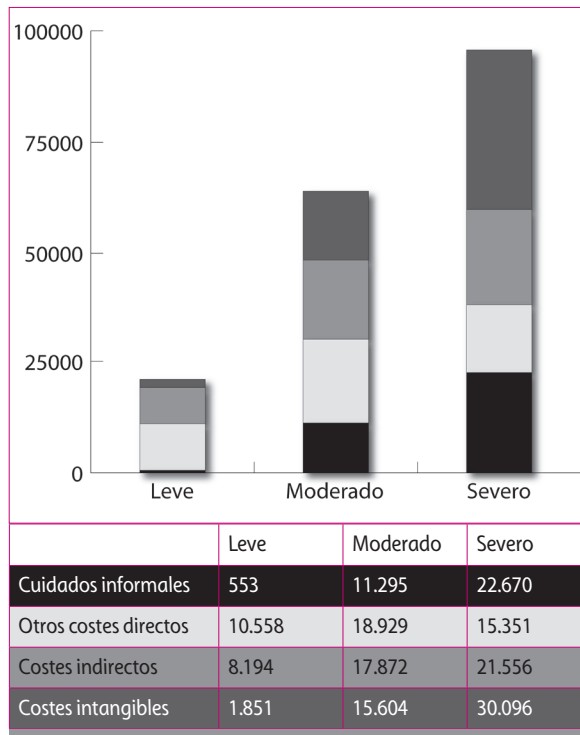


Figura 1 Resultados del estudio EcodEM, en la mitad del periodo de inclusión de pacientes (características basales de los pacientes en tabla IV). Se expresan los costes en euros por paciente y año en función de la discapacidad, en estadios leve, moderado y grave. (Gubieras y cols. 2007).

entre sus costes y sus beneficios, para obtener parámetros cuantificados que sirvan de apoyo a la toma de decisiones. Los análisis C-E expresan el coste de fármacos o programas sanitarios en unidades monetarias y la efectividad en parámetros que representan beneficios clínicos, como por ejemplo la reducción del número de brotes. El análisis coste-utilidad (C-U) es un subtipo del anterior que emplea medidas de calidad de vida (utilidad, años de vida ajustados por calidad de vida o AVAC...) como parámetros de efectividad, a fin de obtener una valoración global, y no solo clínica, del tratamiento en estudio. Los

AVAC, años de vida ajustados por la calidad de vida o QALY, son una medida de la utilidad percibida por los pacientes, como el número de años de vida ganados ponderados por el valor de calidad concedido a estos años por los pacientes; se basa en el principio de que un año de vida vivido en perfecta salud equivale a un AVAC, y que un año de vida vivido en un estado peor que dicha salud perfecta vale menos que uno. El valor exacto de un AVAC se obtiene multiplicando el valor de la utilidad asignado a un estado de salud determinado por los años de vida vividos en ese estado. Por ejemplo, medio año de vida vivido con perfecta salud equivale a 0,5 AVAC (0,5 años x 1 utilidad), lo mismo que 1 año de vida vivido en un estado de utilidad 0,5 (1 año x 0,5 utilidad). El concepto de AVAC engloba cantidad y calidad de vida, medida ésta a través de la utilidad o preferencia de los pacientes sobre los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. La utilidad se define como la medida fundamental de la preferencia del paciente (o discapacidad) por un nivel específico del estado de salud, o de un resultado sanitario específico, medido bajo condiciones de incertidumbre. Es un instrumento estandarizado de calidad de vida, expresado con un número entre 0 y 1, que se refiere al estado global de salud del paciente en un momento dado, relativo a otros estados posibles. Cuantifica el valor que da un individuo a un aspecto de su salud y su bienestar, o a un determinado estado de salud, teniendo en cuenta la incertidumbre que le supone el resultado de dicho estado de salud (Drummond y cols. 1997).

En enfermedades como la EM, discapacitante para el individuo, costosa para toda la sociedad y sin un tratamiento curativo disponible cobran especial interés este tipo de estudios. Para la EM disponemos de tratamientos IM (interferón beta, acetato de glatiramero, natalizumab), caros a priori y eficaces fundamentalmente contra la inflamación (frecuencia y severidad de los brotes). Si su eficacia, y con ello su eficiencia -rentabilidad-, ocurren a largo plazo, aún no se ha dilucidado.

En nuestro país se han publicado únicamente 3 estudios de C-E en el ámbito de la EM.

En el año 2004, Medina y cols. analizaron el C-U del tratamiento con interferon-beta en la EM recurrente-remitente en Andalucía, cuantificando los AVAC ganados en la enfermedad con el uso de dicho tratamiento. Consideran como parámetros de efectividad la reducción en la tasa de brotes, la proporción de pacientes libres de brotes y la reducción en la progresión de la discapacidad. A partir de algunos datos obtenidos del seguimiento de pacientes y de otros de la literatura, evalúan la discapacidad y la calidad de vida en los pacientes, a los que asignan los valores

de utilidad de la matriz de *Roser-Kind* para obtener los AVAC. Aplicando estimaciones y cálculos estadísticos, concluye que los tratamientos IM serán eficientes si se mantiene su eficacia en el tiempo, a partir del quinto año de tratamiento: a partir de ahí, los costes se verán compensados con el ahorro derivado de mejorar la utilidad de vida de los pacientes tratados, suponiéndose menor coste en el resto de gastos de los pacientes. Posteriormente se amplió este trabajo estableciendo comparaciones con otros tratamientos disponibles para la EM (interferon beta 1a, 1b y copolímero) y estimaciones a largo plazo, llegándose a conclusiones similares de eficiencia (Izquierdo y cols. 2005). En estos estudios no se tienen en cuenta costes sociales ni costes intangibles.

En el año 2005 otro trabajo analizó el C-U del tratamiento con azatioprina comparado con los 3 IFN beta comercializados en España, en EM recurrente-remitente (Rubio-Terres y cols. 2005). Construye un modelo de Markov aplicando a una cohorte hipotética de pacientes datos obtenidos de la literatura, y concluye que la azatioprina es más eficiente que los IFN. Aunque la perspectiva de la sociedad y el horizonte temporal son adecuados, simplifica en exceso la enfermedad al tener sólo en cuenta 3 estados de salud posibles (brote, remisión, muerte), no tiene en cuenta las diferencias de utilidad debida a la progresión de la discapacidad -sólo la debida a los brotes- y se basa en datos de eficacia de los tratamientos obtenidos de diferentes ensayos clínicos, que no son directamente comparables entre sí. Este mismo autor publicó en el año 2003 un estudio de similares características, comparando la eficiencia de los interferones y el copolímero en el tratamiento de la EM (Rubio-Terrés y cols. 2003) mediante la construcción de un modelo teórico a partir de datos existentes en la literatura. Concluye que el copolímero resultaría más eficiente que los interferones, aunque la metodología de ambos estudios y las limitaciones mencionadas obligan a interpretar estos resultados con cautela.

El resultado de este tipo de trabajos podrá tener una implicación en la práctica clínica diaria, ya que en nuestro país se prevé la creación de un Comité de Evaluación específico de Utilidad de nuevos medicamentos, en el marco de la Agencia Española de Evaluación de los Medicamentos, con el objeto de asegurar la eficiencia de los tratamientos que financie el Sistema Sanitario Público. En estos momentos, la indicación del tratamiento IM en cada caso de EM pasa por la aprobación de un Comité asesor clínico.

☐ Coste de otras enfermedades en España

El impacto socio-económico derivado de otras patologías también ha suscitado interés en los últimos

años. Comentaremos algunos estudios publicados del coste de enfermedades neurológicas.

La enfermedad de Alzheimer se ha calculado que cuesta una media de 21.102,19 euros al año por paciente, con gastos directos sanitarios que suponen únicamente el 22,6% del total (Boada y cols. 1999). Según otro estudio más reciente (Lopez-Bastida y cols. 2006), dicha enfermedad cuesta por paciente entre 14.956 (fase inicial) y 41.669 euros (fase avanzada); los cuidados informales son responsables del 57% del coste global.

A partir de estas cifras, el ya mencionado informe de la FEEN 2006 estima en 8.200 millones de euros el coste que supuso esta enfermedad en España en el año 2004. Aun considerando sólo los costes sanitarios, la progresión del gasto en los próximos años supondrá una importante carga para el sistema sanitario, dado el incremento del número de pacientes con demencia. Sólo a 10.000 euros por paciente, en el año 2050 el gasto previsible será de, al menos, 10.000 millones de euros en España (más del doble del actual), según este informe.

Otra enfermedad neurológica prevalente, el ictus, se ha estimado que tiene un coste en el País Vasco de 120 millones de euros, siendo el coste socio-sanitario por paciente/año de 15.367 euros, sin incluir los costes derivados de la pérdida de productividad laboral (Beguiristain y cols. 2000). Del informe de la FEEN 2006 se desprende que el coste medio de cada paciente con ictus en nuestro país se sitúa por debajo del coste medio europeo, 16.569 euros.

En el caso de la migraña, su coste viene dado por las pérdidas económicas que genera en el ámbito laboral, por absentismo y reducción de la productividad. Se calculó en 2001 unos costes directos (fármacos, consultas médicas, etc.) asociados a la migraña de 344 millones de euros, mientras que los costes atribuidos al absentismo laboral y la pérdida de jornadas laborales se estimaron en 732 millones de euros; en total, 1.076 millones de euros (Badía y cols. 2004).

La hemorragia intracerebral, el tipo de ictus que causa una mayor mortalidad, se ha publicado recientemente que supone un coste de 46.193 euros a lo largo de toda la vida del paciente, a expensas sobre todo del coste de los cuidados informales. En el año 2004, el coste de esta patología en España supuso un coste de 579 millones de euros (Navarrete-Navarro y cols. 2007).

Las ataxias cerebelosas degenerativas, con una prevalencia en nuestro país de 20,2 casos por 100.000 habitantes, se ha publicado recientemente que cuestan al año 18.876 euros por paciente, entre 9.962 y 26.789 euros en función de la discapacidad, y de nuevo a expensas sobre todo del coste deriva-

do de los cuidados informales, el 44% del coste total (López-Bastida y cols. 2008). El estudio se realizó a partir de cuestionarios de 84 pacientes provenientes de asociaciones, e incluyó también medidas de calidad de vida.

Haciendo hincapié en los cuidados informales se ha publicado un trabajo (Jorgensen y cols. 2008) que revisa los costes de los cuidados informales calculados en España para las enfermedades neurológicas. Concluye que los costes no sanitarios, debidos a este tipo de cuidados, representan la mayor cuantía de los costes de las enfermedades neurológicas discapacitantes evaluadas (Alzheimer, ictus, Parkinson y EM), y que han de ser cuantificados para valorar el impacto real de una enfermedad y la eficiencia de posibles alternativas terapéuticas.

□ La economía de la EM fuera de España

Fuera de nuestro país, encontramos algunos estudios de coste de la EM ya en la década de los 90, sobre todo en países pioneros en fármaco-economía, como Canadá, y también en Europa. Desde la llegada de los tratamientos IM se ha incrementado el interés por este tipo de estudios, de coste de la enfermedad, C-E y C-U. Han ido apareciendo múltiples trabajos al respecto con resultados a veces controvertidos.

El estudio más amplio publicado recientemente sobre el coste de la EM es el del grupo de Kobelt y cols., con datos obtenidos a partir de cuestionarios de pacientes de asociaciones de enfermos de varios países de Europa, ya mencionado. Resulta interesante por el extenso número de pacientes incluidos y por el análisis desglosado de los costes que obtiene en cada país, calculado con metodología similar y en 3 grados diferentes de discapacidad (leve, moderada y grave). Los costes de la EM resultan de 18.000, 36.500 y 62.000 euros (media) por paciente y año para cada grado de discapacidad, respectivamente. Calcula además la calidad de vida y los costes intangibles en los pacientes, que resultan de media 13.000 euros anuales, aumentando con la discapacidad. Se reflejan las diferencias entre países en cuanto al empleo de recursos sanitarios (mayor hospitalización en Bélgica y Alemania, por ejemplo), cuidados informales proporcionados, etc.

Un estudio con similar objetivo y metodología se realizó en EEUU en el mismo año (Kobelt y cols. 2006), obteniendo un coste medio anual de 47.215\$ por paciente (>90% de los pacientes recibían tratamiento IM).

Previamente, a lo largo de la última década se habían ido publicando trabajos en esa línea en otros países, previo a la difusión del tratamiento IM (Blumhardt y cols. 1996, Holmes y cols. 1995, Mid-

gard y cols. 1996, Carton y cols. 1998, Murphy cols. 1998, Grudzinski y cols. 1999, Grima y cols. 2000, Amato y cols. 2002, Orlewska y cols. 2005), y alguno ya incluyendo los costes de dicho tratamiento (Kobelt 2000-2006, Henriksson y cols. 2001, Tyas y cols. 2007).

Los resultados obtenidos son heterogéneos, oscilan entre 6.000 y 91.000 euros por paciente y año, siempre aumentando al progresar la discapacidad. Existen diferencias metodológicas entre ellos que hacen difícil su comparación directa. Todos coinciden en resaltar el importante impacto económico socio-sanitario de la enfermedad, que aumenta al progresar la discapacidad, y destacan el papel relevante que juegan los cuidados informales y los costes indirectos en el coste global.

A la vista de estos resultados, artículos de revisión sobre el tema (Kobelt y cols. 2005, Patwardhan y cols. 2005) abogan por actitudes terapéuticas “agresivas” en fases iniciales de la EM que retrasen la progresión de la discapacidad y de los costes, a la vez que inciden en la necesidad de realizar estudios de coste amplios y estandarizados.

Por otra parte, se han publicado estudios de C-E y C-U, comparando los diferentes tratamientos disponibles a partir de los datos de la literatura, ensayos clínicos, epidemiológicos... y mediante la construcción de modelos fármaco-económicos. Los primeros que se realizaron en esta línea concluían que el tratamiento IM era ineficiente en la EM (Forbes y cols. 1999, Parkin y cols. 2000, Brown y cols. 2000, Niu-tjen y cols. 2002), describiendo costes por AVAC ganado con el tratamiento inasumibles, desde 85.470\$ (Niu-tjen y cols. 2002) hasta 1,22600\$ (Parkin y cols. 1999). Estos trabajos se realizaron desde la perspectiva del sistema sanitario, sin tener en cuenta los costes indirectos, informales ni intangibles derivados de la EM, ni en algunos casos aspectos relevantes en la enfermedad, como la progresión de la discapacidad.

En respuesta a estos trabajos, encontramos los que concluyen la eficiencia del tratamiento IM (Kendrik y cols. 2000, Kobelt y cols. 200-2003, Amato y cols. 2004). Emplean una perspectiva más amplia, como es la social, análisis de coste exhaustivos, y aplican horizontes temporales largos (>10 años), incorporando datos de historia natural de la enfermedad y asumiendo los efectos del tratamiento IM a largo plazo. Obtienen que tanto el interferon beta como el acetato de glatiramerol resultan eficientes en el tratamiento de la EM, es decir, con un coste por AVAC ganado en el rango aceptable.

Existen también trabajos que comparan los diferentes tratamientos IM entre sí (Tourchette y cols. 2003, Rubio-Terres y cols. 2005, Chilcott y cols. 2003, Prousser y cols. 2004, Ollendorf y cols. 2002).

Sus resultados se han de interpretar con cautela por los supuestos que se asumen en la metodología y/o la selección de pacientes. Entre ellos, el de Chilcott y cols. compara el coste-utilidad de los 3 interferones y del acetato de glatiramerol mediante la construcción de un modelo fármaco-económico de la enfermedad a partir de datos publicados. Concluye que el coste por AVAC ganado con estos 4 tratamientos no será menor de 40.000 libras (=48.192 euros) y sugiere, tras análisis de incertidumbre, que la probabilidad de que alguno de estos tratamientos obtenga una ratio coste-efectividad \leq de 20.000 libras/año a los 20 años es menor del 20%. El trabajo de Prousser y cols. 2004 analiza en 4 cohortes hipotéticas de pacientes recién diagnosticados de EM la ratio coste-efectividad (o coste por AVAC ganado) de los diferentes tratamientos IM y del “no tratamiento”, concluyendo que esta ratio es desfavorable para una duración de los tratamientos IM inferior a 6 años, y que será más favorable (implicando un menor coste por AVAC ganado) a mayor duración del tratamiento y también si éste se inicia cuando el EDSS \geq 3. Resulta interesante el hecho de que el coste por AVAC ganado disminuye al considerar horizontes temporales más largos, ya constatado en otros trabajos (Parkin y cols. 2000) y en el realizado en nuestro país (Medina y cols. 2004).

El estudio más reciente publicado al respecto (Bell y cols. 2007) compara los 4 tratamientos IM vs el tratamiento sintomático a partir de un modelo que, aunque empleando supuestos más o menos aceptables (no tiene en cuenta efectos adversos, ni abandonos y/o cambios de tratamiento) concluye en la eficiencia de los IM, algo mejor para el acetato de glatiramerol.

El tratamiento IM tras un primer brote de enfermedad desmielinizante ha sido también considerado eficiente (Iskedjian y cols. 2005), desde la perspectiva social y la del Ministerio de Sanidad.

La implicación práctica de este tipo de trabajos es creciente, con conclusiones que, aunque no exentas de controversia, influyen en el manejo de la enfermedad. Un claro ejemplo de este hecho es la decisión del NICE (2001), en contra del tratamiento con interferón para la EM por suponerle un coste por AVAC ganado >30.000 libras, que en su día fue muy discutida y tuvo que ser modificada en el año 2004: desde entonces se seleccionan los pacientes tributarios de tratamiento IM, siguiendo un *risk-sharing scheme* de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación de neurólogos británicos (tratamiento restringido al 10% de pacientes de EM aproximadamente), y se realiza un seguimiento prospectivo. La decisión aún hoy está pendiente de resoluciones definitivas. Dependiendo no solo de la eficacia del fármaco evaluado, sino también de la severidad y las características de

la enfermedad, encontramos ejemplos en la literatura (por ejemplo, riluzole en la esclerosis lateral amiotrófica) de intervenciones terapéuticas aceptadas a pesar de un coste por AVAC ganado superior a los 50.000 dólares de referencia (Bell y cols. 2007).

Países como Australia y Canadá exigen, ya desde hace 20 años, la evaluación fármaco-económica de los fármacos antes de aprobarlos para su difusión y financiación pública. Otros países, como Inglaterra, EEUU, Israel, Bélgica... se han sumado últimamente a estas exigencias.

❑ Conclusiones

El coste de la enfermedad y la evaluación económica de fármacos se han estudiado relativamente poco en nuestro país. Este hecho es patente en el caso de la EM, a pesar de ser ésta una enfermedad que genera una carga socio-económica importante en nuestro medio. Otros países, tanto en Europa como en América, nos llevan ventaja en este campo.

En general, vemos que el interés por la fármaco-economía es creciente, probablemente en relación con la disponibilidad de diferentes alternativas terapéuticas en el manejo de la EM cuya eficacia han demostrado los ensayos clínicos, pero cuya eficiencia a largo plazo es controvertida. Estas controversias son las que intenta resolver la fármaco-economía. Resulta interesante no sólo para los pacientes, sino para toda la sociedad, que se verá afectada por la asignación de recursos que se lleven a cabo en cada sistema sanitario. Incluir la fármaco-economía en la toma de decisiones contribuirá a alcanzar una asignación de recursos eficiente en la sociedad.

Pero los estudios fármaco-económicos tienen que estar bien diseñados para garantizar su posterior aplicabilidad en la práctica clínica. Existen espec-

tos metodológicos de los que dependerá el resultado final de la eficiencia o no del fármaco evaluado, como por ejemplo parámetros de efectividad considerados (brotos evitados, discapacidad evitada, AVAC...), horizonte temporal (necesariamente largo en una enfermedad crónica como la EM), perspectiva del estudio (social, que incluye todos los costes, vs del sistema sanitario), supuestos asumidos sobre la historia natural de la EM y/o los efectos del tratamiento a la hora de construir modelos hipotéticos (más o menos sólidos), etc., y que habrá que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de estos estudios.

Otro aspecto debatido es el umbral "aceptable" de pagar por un AVAC, es decir, el coste adicional que se acepta pagar por un tratamiento alternativo a cambio de ganar un AVAC en el contexto de una enfermedad determinada, y que convierte así a dicho fármaco en eficiente. Este umbral no está definido y puede variar (Hirth y cols. 2000). En general, se aceptan valores estándar de referencia (Newhouse y cols. 1998) de 50.000\$, ya empleados en la literatura (Kobelt y cols. 2000-2006, Henriksson y cols. 2001, Casado y cols. 2006), y recientemente, la Organización Mundial de la Salud recomienda emplear el valor de 3 veces el PIB per cápita para cada población a estudiar (lo que correspondería a 63.000 euros en nuestro país).

En enfermedades como la EM, en el ámbito de nuestro país, el empleo de la economía de la salud es esencial para la optimización de los recursos disponibles en la sociedad. Se hace necesario la realización de estudios de coste amplios, que den a conocer todos los costes derivados de esta enfermedad y su evolución a medida que progresa la discapacidad de la EM, para, a partir de ahí, poder diseñar adecuadamente análisis C-E y/o C-U de los tratamientos existentes que evalúen su eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Amatto MP, Battaglia MA, Caputo D, Fattore G, Gerzelli S, Pittaro M, Reggio A, Trojano M. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 2002; 249 (2): 152-163.
- Anonymous. Neurological disease: time to reassess. Editorial. *The Lancet* 2007; 10: 369 (9564): 800.
- Anonymous. Neurology on the global health agenda. Leading Edge. *Lancet Neurol* 2007; 6: 287.
- Arbizu Urdiain T. La esclerosis múltiple en el Baix Llobregat. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, 1993.
- Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of múltiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler* 2007; 13 (2): 262-264.
- Badia X, Magaz S, Gutierrez L, Galvan J. The burden of migraine in Spain. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (9): 591-603.
- Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2005; 40: 406-411.
- Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Halley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Mang Care Pharm* 2007; 13 (3): 245-261.

- Blumhardt LD, Wood C. The economics of MS: a cost of illness study. *Br J Med Econ* 1996; 10: 99-118.
- Boada M y cols. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113 (18): 690-695.
- Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, Fisk JD, Leblanc JC, Schwartz CE, Skedgel C. Cost-effectiveness of interferon beta 1b in slowing multiple sclerosis disability progression. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 751-767.
- Carton H, Loos R, Pacolet J, Versieck K, Vlietinck R. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (2): 444-450.
- Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, Moral E, Gubieras L, Arbizu T. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Catalonia (Baix Llobregat, Spain), according to disability. *BMC Health Research* 2006; 6: 143.
- Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Hernández JJ, Arbizu T. The costs of a multiple sclerosis relapse in Catalonia (Spain). *Neurología* 2006; 21 (7): 341-347.
- Casado V, Romero L, Gubieras L, Alonso L, Moral E, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Arbizu O. An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. *Multiple Sclerosis* 2007 Jul; 13 (6): 800-804.
- Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326 (8): 522-527.
- Dean G (1994) How many people in the world have multiple sclerosis? *Neuroepidemiology* 1994; 13 (1-2): 1-7.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW, eds. *Methods for the economic evaluation of healthcare programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Vélez-Málaga, Southern Spain. *Neurology* 1994; 44: 425-429.
- Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ* 1999; 319: 1529-1533.
- Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6: 91-98.
- Grudzinski AN, Hakim Z, Cox ER, Bootman JL. The economics of multiple sclerosis, distribution of costs and relationship to disease severity. *Pharmacoeconomics* 1999 Mar; 15 (3): 229-240.
- Gubieras L, Casado V, Romero-Pinel L, Espallardo O, Antigüedad A R, Arroyo R, Casanovas V, Fernández O, Muñoz D, Soler M, Arbizu T. Estudio del coste de la EM en España (EcodEM) en diferentes comunidades autónomas. *Neurología* 2007; 22 (9): 559-665.
- Gubieras L, Casado V, Romero-Pinel L, Martínez-Yélamos S, Arbizu. Estudio del coste de los cuidados informales en la esclerosis múltiple en función de la discapacidad. *Neurología* 2006; 21 (9): 551-677.
- Henriksson F, Fredriksson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001; 8 (1): 27-35.
- Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Med Decis Making* 2000 Jul-Sep; 20 (3): 332-342.
- Holmes J, Madgwick T, Bates D. The cost of multiple sclerosis. *Br J Med Econ* 1995; 8: 181-193.
- Informe de la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas -FEEN- 2006. Impacto socio-sanitario de las enfermedades neurológicas.
- Iskedjian M, Walker J, Gray T, Vicente C, Einarson T, Gehshan A. Economic evaluation of Avonex (interferon beta 1a) in patients following a single demyelinating event. *Mult Scler* 2005; (11): 542-551.
- Izquierdo G, Medina-Redondo F. Interferón beta en la EM. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. *Pharmacoeconomics Spanish Research Article* 2005; (2) 1: 21-29.
- Jorgensen N, Cabañas, Oliva J, Rejas J, León T. The cost of informal care associated to incapacitating neurological disease having high prevalence in Spain. *Neurología* 2008 Jan-Feb; 23 (1): 29-39.
- Kendrick M, Johnson KI. Long term treatment of multiple sclerosis with interferon beta may be cost-effective. *Pharmacoeconomics* 2000; 18 (1): 45-53.
- Kobelt G, Jönson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta 1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary multiple sclerosis. (A new disease mode to estimate the costs of disease progression for different types MS and different subgroups of patients). *Eur J Health Econom* 2003; 4: 50-59.
- Kobelt G, Berg J, Atherley D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis, a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006; 66: 1696-1702.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclero-

- sis in Europe. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2006; 77: 918-926.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006; 7: S65-74.
- Kobelt G, Jönson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönson B. Cost-utility analysis of interferon beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 768-780.
- Kobelt G, Jönson L, Miltenburger C, Jönson B. Cost-utility of interferon beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis, using natural history data. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18: 127-138.
- Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2005, 12 (Suppl. 1): 63-67.
- LEY 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. BOE n. 299 de 15/12/2006. Referencia 2006/21990. Páginas 44142-44156. <http://www.boe.es>
- López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disorders* 2008; 23 (2): 212-217.
- Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology* 2006; 67: 2186-2191.
- Martinez-Yélamos S, Martinez-Yélamos A, Hernández-Regadera JJ, Martín-Ozaeta G, Arbizu T. Impacto socio-laboral de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14 (3): 107-110.
- Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JL, et al. Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía. *Rev Neurol* 2004; 39: 1-6.
- Midgard R, Rüse T, Nyland H. Impairment, disability and handicap in multiple sclerosis, a cross sectional study in an incident cohort in More and Romsdal County, Norway. *J Neurol* 1996; 243: 337-344.
- Murphy N, Confavreux C, Haas J, Köning N, Roullet E, Sailer M, Swash M, Young C, Mérot JL, and the Cost of Multiple Sclerosis Study Group. Economic evaluation of Multiple Sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 607-622.
- Navarrete-Navarro P, Hart WM, López-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *E J Neurol* 2007; 14: 556-662.
- Newhouse JP. US and UK health economics: two disciplines separated by a common language? *Health Econ* 1998; 7: S79-92.
- NICE guidance. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp>
- Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-952.
- Nuitjen MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value Health* 2002; 5 (1): 44-54.
- Ollendorf DA, Jilinskaia E, Oleen-Burkey M. Clinical and economic impact of glatiramer acetate versus beta interferon therapy among patients with multiple sclerosis in a managed care population. *J Manag Care Pharm* 2002; 8 (6): 469-476.
- Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol* 2005; 12: 31-39.
- Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J. La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. ABC en evaluación económica. *Aten Primaria* 2001; 27 (1): 62-64.
- Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bares D. Treatment of multiple sclerosis with Interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2000; 68: 144-149.
- Patwardhan MD, Matchar DB, Samsa GP, McCoy DC, Williams RG, Li TT. Costs of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 232-39.
- Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F, Llano J, grupo ECOMED. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (11): 423-429.
- Proussier LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health* 2004; 7 (5): 554-568.
- Rubio-Terres C, Aristegui-Ruiz I, Medina-Redondo F, Izquierdo-Ayuso G, Herndon RM, Richert JR, et al. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatirámico o interferón beta en España. *An Farm Hosp (Madrid)* 2003; 27: 159-165.
- Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil Hurlé. Cost-utility analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis treatment with azathioprine or interferon beta in Spain. *Rev Neurol* 2005 jun 16-30; 40 (12): 705-710.
- Tourchette DR, Durgin TL, Wanke LA, Goodkin DE. A cost-utility análisis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta 1b in progressive or progressive relapsing múltiple sclerosis. *Clin Therapeutics* 2003; 25 (2): 611-634.

- Townsend JR. Postmarketing drug research and development. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 134-136.
- Tyas D, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. The distribution of the cost of multiple sclerosis in the UK: how do costs vary by illness severity? *Value Health* 2007; 10 (5): 386-389.
- Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carniere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991, 114: 1045-1056.
- World Health Organization (WHO). Neurological Disorders: Public Health Challenges, Feb 2007 www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html.

How to treat multiple sclerosis patients in the secondary progressive phase today

MARIA PIA AMATO*, MARTA GIANNINI**

*Associate Professor of Neurology at the Department of Neurology. University of Florence.

**Neurologist. Research grant in our Department of Neurology. University of Florence. Florence. Italy.

SUMMARY. The purpose of this paper is to review current strategies for the treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). Mechanisms underlying the secondary progressive phase of MS, that is characterised by progressive accumulation of irreversible disability following an initial relapsing-remitting course, are not clearly understood. Available evidences indicate that the shift to secondary progression is probably driven by the prevalence of neurodegenerative compared with inflammatory pathological changes. For this reason, available immunomodulating and immunosuppressive treatment strategies have limited efficacy in patients with a SP course, in the absence of inflammatory activity documented either by clinical relapses or MR findings. This notion is confirmed by the results of four phase- three trials on the use of beta intereferons in SPMS patients. Results with monthly intravenous immunoglobulins have been negative. Positive effects on disease progression have been reported with the use of immunosuppressants, especially Mitoxantrone and Cyclophosphamide. However, with these drugs, the cost/benefit ratio should be carefully assessed in the single patient. Moreover, also in this case, the results tend to be better when residual clinical or subclinical inflammatory activity can be documented. New therapeutic approaches addressing the important neurodegenerative aspects of the disease are clearly needed.

Key words: multiple sclerosis, secondary progressive, neurodegeneration, inflammation.

RESUMEN. El propósito de este trabajo es revisar las estrategias actuales de tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP). Los mecanismos subyacentes en la fase secundariamente progresiva de la EM, caracterizados por la progresiva acumulación de discapacidad irreversible tras una fase inicial recurrente-remite, no se conocen con claridad. Las evidencias disponibles indican que el cambio a la progresión es probablemente debido a la mayor prevalencia de la neurodegeneración comparada con los cambios inflamatorios. Por esta razón, las estrategias terapéuticas con los inmunomoduladores e inmunosupresores disponibles tienen una eficacia limitada en los pacientes con un curso SP, en ausencia de actividad inflamatoria documentada, ya sea por la existencia de brotes clínicos o por hallazgos de RM. Esta noción es confirmada por los resultados de tres ensayos fase IV sobre el uso de interferón beta en pacientes EMSP. Los resultados con inmunoglobulinas intravenosas han sido negativos. Se ha informado de resultados favorables sobre la progresión de la enfermedad con el uso de inmunosupresores, especialmente mitoxantrona y ciclofosfamida. Sin embargo, con estos fármacos, la relación coste/beneficio debe valorarse muy cuidadosamente en los pacientes individuales. Más aún, también en este caso, los resultados tienden a ser mejores cuando puede documentarse actividad inflamatoria residual. Se necesitan con claridad nuevas aproximaciones terapéuticas que se dirijan a los aspectos neurodegenerativos de la enfermedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, secundariamente progresiva, neurodegeneración, inflamación.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the CNS that commences during the most productive period of life, usually between 20 and 40 years of age and represents the second most common cause of neurological disability in young adults¹. In Canada, Northern Europe and the US, the estimated prevalence of MS is in the range of 100-200 cases/100,000 of the population; moreover, prevalence studies performed since the 1980s in Southern European countries support the view that the Mediterranean regions should also be considered a high-risk area for the disease¹.

Different clinical courses have been defined. The first, relapsing-remitting MS (RRMS), accounts for 85-90% of the cases at onset. It is characterised by acute exacerbations of neurological symptoms followed by partial or complete recovery. The second clinical type, primary-progressive MS (PPMS), repre-

sented by <10%-15% of the cases, is characterised by a progressive course from the beginning of the disease. The third clinical course, secondary-progressive MS (SPMS), begins as RRMS but on average, 10-15 years after the clinical onset of the disease, shifts into a SP phase, characterised by the accumulation of irreversible disability, with or without superimposed relapses. Despite its well-recognised limitations², the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)³ remains by far the most widely used instrument in assessing impairment and disability in MS. In this ordinal scale, which is mainly weighted for motor function and ambulatory ability, patients are scored from 0 (normal neurological examination) to 10 (death due to MS), through 0.5 increments. Progression is usually defined as a continuous worsening of disability which corresponds to increasing EDSS scores and results in limited ambulation for almost all patients.

Disease progression in SPMS seems to be more rapid than in RRMS subjects. As shown by pathological and imaging studies in SPMS, along with increasing disease duration, there is decreased inflammatory activity, but increased levels of axonal pathology which eventually leads to accumulating irreversible disability^{4,5}.

Although the aetiology of the disease remains unknown, MS is seen as an autoimmune disease with immune system activity directed against CNS antigens. The treatment of patients with MS, including SPMS subjects, is currently based on immunomodulation which involves selection of particular targets in the immune response for intervention or nonselective immunosuppression.

During the past decade, the advent of disease modifying drugs has substantially changed the approach to the treatment of RRMS patients. Early treatment initiation is now recommended to maximize the efficacy of available therapies, which act mainly against the inflammatory components of the disease. Preliminary evidence from post-marketing data suggests that treatment with these drugs in the early RR phase may delay the accumulation of disability and the shift to SP in the long-term⁶. By contrast, understanding and treatment of the progressive phase of the disease is still unsatisfactory. In the following paragraphs we will focus on therapeutic strategies for SPMS, summarising available evidence from clinical trials and providing a background for therapeutic decision-making in clinical practice.

□ Immunomodulating strategies

Immunomodulating strategies such as interferon β (IFN β) and glatiramer acetate (GA) are currently used as first-line therapies for RRMS patients. On the basis of the results of a European trial, IFN β -1b is currently licensed also for SPMS.

Interferon β

Among MS therapies, IFN β is the most thoroughly investigated drug in SPMS, on the basis of four full-scale trials, whereas there is no published trial on the use of GA in SPMS.

Although its beneficial effects on relapse rate and signs on magnetic resonance imaging (MRI) activity have been demonstrated in patients with SPMS, results in slowing disability progression are controversial⁷⁻¹².

Trials of IFN β in patients with SPMS

Four large-scale, double-blind, randomised, placebo-controlled studies assessing the effectiveness of IFN β in patients with SPMS have been conducted.

The European Multicenter Trial on IFN β -1b in SPMS (EUSPMS)

This multicentre phase three trial was conducted in Europe to evaluate the efficacy and safety of IFN β -1b administered subcutaneously every other day in patients with SPMS⁷. The study enrolled 718 SPMS patients with EDSS scores ranging from 3.0 to 6.5 who were treated with either 8 million IU IFN β -1b or placebo for up to three years. The primary outcome was the time to confirmed progression of disability as measured by a ≥ 1.0 point increase on the EDSS, sustained for at least 3 months, or a ≥ 0.5 point increase if the baseline EDSS was 6.0 or 6.5. The results showed a highly significant difference ($p=0.007$) in the time to confirmed 1.0-point progression on the EDSS in the IFN β -1b group as compared with the placebo group. In addition, the proportion of patients with a confirmed 2.0-point progression was approximately 27% lower for the group treated with IFN β -1b. The proportion of patients with either progression or relapses decreased by nearly 30% in the group treated with IFN β -1b *versus* placebo. Analysis of subgroups suggested that patients with higher pre-study disease activity (≥ 2 relapses or EDSS progression by ≥ 1.0 point or both) appeared to experience more pronounced effects of treatment^{7,13}. The results showed a consistent treatment effect independent of the patient's baseline EDSS. Additional analyses of the results from EUSPMS indicated that IFN β -1b treatment had a significant positive impact on patient QOL¹⁴. MRI results from the trial showed that IFN β -1b did not significantly decrease cerebral atrophy, but it reduced the development of hypointense T1 lesions^{8,15}. An open-label extension of EUSPMS followed patients for up to 54 months. Results to date indicate continued positive effects of treatment and no remarkable side effects.

Secondary Progressive Efficacy Trial of Rebif (IFN β -1a) in MS (SPECTRIMS)

This phase three multicentre (22 clinical centres in Europe, Australia and Canada) study included 618 patients. Two doses of IFN β -1a (22 mg or 44 mg) administered subcutaneously three times per week were compared against placebo¹¹. The follow-up was at three years. At baseline, median EDSS was 6.0, relapse rate was 0.9 and duration of MS was 13.3 years. The primary outcome variable was progression to physical disability, defined as the time to progression by 1.0 point on the EDSS (0.5 point for baseline EDSS ≥ 5.5) sustained for 3 months. The Authors found that the time to confirmed progression in disability was not significantly delayed in either of the Rebif groups compared with the placebo group. However, relapse rate was reduced from 0.71 per

year with placebo to 0.50 per year with active treatment ($p<0.001$ for both doses). Significant treatment effects were also seen on other exacerbation-related outcomes and on a composite measure incorporating five separate clinical and MRI outcomes. The hazard ratio for time to progression for the combined IFN β -1a groups compared with placebo was 0.74 among patients reporting relapses in the two years before the study ($P=0.055$), and 1.01 for those without pre-study relapses ($P=0.934$). Exploratory *post hoc* analyses suggested greater benefit in women and in patients who had reported at least one relapse in the two years before the study. However, the latter effect did not achieve statistical significance. MRI results from SPECTRIMS indicated that active treatment significantly decreased activity in a subset of patients with monthly T2 and gadolinium-enhanced MRI. The number of T2 lesions was significantly lower ($p=0.0001$), and significantly more patients had no activity ($p=0.01$) in both active treatment groups compared with the placebo group.

The North American Study of IFN β -1b in SPMS (NA SPMS)⁹

This phase three trial included 939 patients with SPMS from the United States and Canada; subjects had EDSS scores ranging from 3.0 to 6.5 and they were randomly assigned to receive either placebo, or IFN β -1b dose of 8 million IU, or IFN β -1b dose adjusted for body weight and size (5 million IU/m²). The main inclusion criteria were a RR course of disease followed by a progressive course for ≥ 6 months prior to study entry, and an increase ≥ 1.0 points on the EDSS over the past two years. The primary endpoint was time to confirmed progression of disability defined as a ≥ 1.0 -point EDSS increase (or ≥ 0.5 points if the baseline EDSS was 6.0 or 6.5) sustained for > 6 months. Secondary outcomes included mean change in EDSS score from baseline, relapse-related measures, MRI activity and a standardized neuropsychological function test. This study was stopped early due to lack of efficacy in the primary endpoint. However, efficacy was achieved in certain secondary measures, such as the relapse rate, total T2 lesion volume and number of new Gd-enhancing lesions¹⁶. Effects were similar for both IFN β -1b treatment groups.

International MS Secondary Progressive Avonex Clinical Trial (IMPACT)¹²

This study, conducted in the United States and Canada, included 436 patients with SPMS and EDSS scores between 3.5 and 6.5 at baseline. Patients were randomly assigned to receive weekly intramuscular injection of placebo or 60 mg of Avonex (IFN β -1a) for up to two years. The primary outcome measure

was change in the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), a composite outcome measure consisting of timed 25-foot walk, 9-hole peg test (9HPT), and paced auditory serial addition test 3 (PASAT3). At the end of follow-up, median MSFC Z-score change was reduced by 40.4% in the patients who received IFN β -1a *versus* those treated with placebo ($P=0.033$). Active treatment had no significant effect on EDSS, but IFN β -1a-treated patients did experience 33% fewer relapses ($P=0.008$), and there was a significant benefit of active treatment on 8 of 11 MS QOL inventory subscales. MRI data showed that new or enlarging T2-hyperintense lesions and Gd-enhancing lesions were reduced at months 12 and 24 (both $P<0.001$) in the patients who received IFN β -1a.

Comparison of trial's results (EUSPMS, SPECTRIMS, NASPMS and IMPACT)

Comparison of results from all these studies has the potential to provide information on patients who are most likely to benefit from treatment with IFN β (Table I). The EUSPMS was the only trial to demonstrate a significant positive effect of treatment on disease progression with accumulation of irreversible disability as measured by the EDSS. The differences among these studies are not readily explained by methodological considerations, but could be due, at least in part, to the different patient populations included. This discrepancy is indicated by the fact that placebo patients in the NASPMS study progressed less than both placebo and active treatment groups in the EUSPMS study, although the inclusion criteria were nearly identical according to the protocol. Indeed, in the NASPMS trial, patients needed to deteriorate as the result of a gradual progression and those with disability accrual after a relapse were not eligible, whereas, in the EUSPMS trial, patients were eligible for enrolment even when the pre-study EDSS deterioration was due to incomplete recovery from a relapse. This difference could have led to the selection of different groups of patients in these two trials, with those who were closer to the RR phase of MS participating into the EUSPMS and those who were probably further on in the course of the disease enrolled in the NASPMS.

A combined analysis of the EUSPMS and NASPMS¹⁷ showed the reasons for the divergent results from these two trials with regard to the primary outcome of sustained EDSS progression, while effects were similar on relapse and MRI-related endpoints. This study compared baseline characteristics and variability in EDSS assessments. The authors found that the variance in EDSS measurements was 6.5% higher in the NASPMS study; the EUSPMS

Table I Comparison of the patient population enrolled in the pivotal trials on interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis

	SPECTRIMS IFN β-1a (n=618)	EU SPMS IFN β-1b (n=718)	NA SPMS IFN β-1b (n=939)	IMPACT IFN β-1a (n=436)
Duration SP	4	2	4	NA
% with pre-study relapses	48%	70%	44%	59%
Pre-study relapse rate	0.9	1.74	0.62	0.6
Age	42.8	41.0	47.6	47.2
Baseline EDSS score	5.4	5.2	5.1	5.2
Duration of MS	13.3	13.1	14.7	16.2

SP= Secondary Progressive, EDSS= Expanded Disease Status Scale, MS= Multiple Sclerosis, IFN β= Interferon Beta, NA= Not Assenable, SPECTRIMS= Secondary Progressive Efficacy Trial of Rebif in MS, EU SPMS= European Multicenter Trial on IFN β -1b in SPMS, NA SPMS= North American Study of IFN β-1b in SPMS, IMPACT= International MS Secondary Progressive Avonex Clinical Trial.

study included patients in an earlier phase of SPMS and with more active disease both pre-study (relapses, MRI) as well as on study (EDSS, relapses and MRI variables as assessed in the placebo groups). The pooled analysis showed an overall risk reduction of about 20% in patients treated with 8 MIU (250mcg) IFN β-1b for EDSS progression confirmed at 6 months (p=0.008), Risk reduction by 30% to 40% was found for patients with at least one relapse or change in EDSS >1 in the 2 years prior to study entry.

In conclusion, this study showed that relapse activity and greater than-average EDSS progression in the 2 years preceding inclusion might be the strongest predictors of a positive response to treatment¹⁸.

Treatment with IFN β in SPMS in daily clinical practice

Since populations included in clinical trials may not be fully representative of the general population of patients, some studies have assessed the effects of IFN β in everyday practice.

An observational study¹⁹ found that the higher rate of discontinuation was observed in patients with SPMS compared to patients with RRMS. This finding may suggest a lower efficacy of treatment in SPMS subjects²⁰. Patients with higher disability at therapy onset also had a higher risk of stopping treatment. This may point to a higher rate of non-response in a short period of time²¹.

Rio *et al.* performed an observational study¹⁹ that assessed 146 SPMS patients who had started therapy with IFN β-1b. The median follow-up was 60 months. Over the total study period, 62.2% of patients had confirmed progression. Multiple regression analysis showed that relapses were the only factor able to predict an increase in disability during the

follow-up period. The Authors concluded that higher disease activity before treatment with IFN β, in SPMS patients with a given EDSS rank, could identify subjects with faster disability progression after treatment initiation.

In conclusion, in view of the controversial evidence of the study previously described, in SPMS patients treatment with IFN β is more likely to be effective if clinical or MRI signs of inflammatory disease activity (e.g. gadolinium- enhancing lesions) are still present. In the absence of clinical attacks or without sub-clinical inflammatory activity on MRI and with low progression of disability within the last two years, IFN β treatment for SPMS patients does not seem to be recommended.

□ Immunosuppressive strategies

Several immunosuppressive therapies have been tested in patients with SPMS. However, for many of them evidence of efficacy are modest or inconsistent and their use in clinical practice remains limited.

Mitoxantrone and, to a lesser extent, cyclophosphamide are currently used not only as second line therapies for RRMS patients who do not non respond to first line immunomodulating therapies, but also for some SPMS subjects failing on standard therapy.

Mitoxantrone

Mitoxantrone (MITO) is a synthetic anthracenedione chemotherapeutic agent with a wide range of immunosuppressive and cytotoxic activities. In the Mitoxantrone in MS study (MIMS)²² 194 patients with worsening RR or SPMS received treatment with a placebo or two different doses of MITO (5 mg/m² or 12 mg/m²) every 3 months for 2 years. After 2 years, the patients treated with MITO showed a sig-

nificant benefit compared to the placebo patients in a composite clinical measure that represented the primary endpoint and included changes from the baseline EDSS, ambulation index, standard clinical status, time to first relapse and number of relapses treated with steroids. These effects, however, were reported in the total patient sample and not specifically in the subgroup of patients with a SP course. Moreover, while the MIMS results indicated good tolerability²², safety data from other studies indicate that MITO therapy may result in bone marrow suppression, dose-related cardiotoxicity and irreversible congestive heart failure. Due to this cardiotoxicity, treatment with MITO should be limited to a cumulative lifetime dose of 140 mg/m²²³. Moreover, with the use of this drug, there is increasing concern regarding the possible increase of secondary malignancies and in particular leukemias. A recent review²⁴ has estimated a cumulative risk of leukemias of 0.21/100 related to MITO therapy, with a background risk of 2/100000.

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide (CTX) is an alkylating agent with potent cytotoxic and immunosuppressive properties that is widely used in the treatment of neoplastic and autoimmune disorders.

It has been studied extensively in MS and its use has evolved over 3 decades towards the administration of intermittent pulse therapy given over 1-3 years. The pulse intravenous CTX/methylprednisolone combined regimens used in MS are analogous to the lupus nephritis protocol²⁵. On the basis of evidence provided by published trials²⁶⁻²⁹, recent reviews^{30, 31} have concluded that CTX can play a role in the treatment of progressive or very active MS. In particular, there has been growing interest over the past few years on the use of CTX as a possible therapeutic alternative to MITO. To date, CTX has not been approved for MS treatment, although it is currently being used as a second line therapy, upon the patient's informed consent.

Possible beneficial effects must be weighed against potential toxicity. This includes mielotoxicity, infertility, alopecia and gastrointestinal disturbances as well as more specific bowel toxicity with hemorrhagic cystitis. An increase in malignancies has also been reported and, in particular, bladder cancers.

In an open label study on CTX "pulse" therapy in progressive or very active MS, Portaccio *et al.* reviewed their experience in a cohort of MS patients who had been treated and prospectively followed-up for a mean period of 3.4 years³². One hundred and twelve patients received intravenous CTX in monthly "pulses" for 12 months at the dosage of 700 mg/m² of body surface, then bimonthly for another 12 months.

Table II Factors associated with a response to immunomodulating/immunosuppressive agents in people with multiple sclerosis

Rapidly progressive course
Gadolinium-positive lesions on magnetic resonance imaging
Relapses in the year prior to therapy
Short duration of the progressive phase (less than 2 years)
Age <45 years

Among SPMS patients, 13% improved on the EDSS, 44% remained stable and 43% deteriorated. Improvement or stabilisation were particularly evident in patients of a younger age (<40 years) and an EDSS score <5.0 at baseline. Results also documented a marked decline in the relapse rate in relapsing-progressive patients. The study pointed to a reasonable safety and tolerability of CTX "pulse" therapy. Side-effects resulted in the discontinuation of therapy in 18% of the cases. Serious side-effects were observed in 21%, most commonly definitive amenorrhea (33.3% of fertile women), hypogammaglobulinemia (5.4%) and haemorrhagic cystitis (4.5%). Solid malignancies were diagnosed in 4 (3.6%) subjects, three of whom were previously treated with azathioprine. However, using a visual analogue scale (VAS), 81.8% of the patients judged the treatment regimen as very or relatively acceptable and tolerable.

To improve the cost/benefit ratio in the selection of patients, it has been suggested to take into account a series of factors that may predict a better response to cyclophosphamide³³. These factors are correlated with the inflammatory components of MS rather than the degenerative process and we can assume that they may be applied to all immunosuppressive agents, including mitoxantrone, that are used to treat subjects who do not respond to standard immunomodulating therapy (Table II).

Comparative studies of MITO and CTX

Since the long-term use of MITO in MS is limited due to its cardiotoxicity, some authors have investigated whether CTX may represent an alternative therapeutic option through comparative open-label studies. Perini *et al.*³⁴ compared MITO and CTX efficacy in a sample of 50 SP patients treated for 2 years. In terms of clinical and MRI measures, the drugs exerted quite an identical effect, and produced a significant reduction in both relapse rate and disability progression. Subgroups of responding patients were characterised by a significantly shorter duration of the SP phase of the disease. Moreover, the safety profiles of both drugs were acceptable and the authors concluded that CTX should

be considered as a therapeutic option in rapidly deteriorating SPMS patients. Zipoli *et al.*³⁵ performed another comparative study on a larger sample of SP and RRMS subjects. Seventy-five patients received MITO (31 RR, 44 SP) and 78 CTX (15 RR, 63 SP). The two groups did not significantly differ in terms of the main demographic and clinical characteristics. There was no significant difference in terms of time to the first relapse (MITO 2.6 years, CTX 2.5 years; $p=0.50$), whereas time to progression was slightly longer in MITO than in CTX patients (MITO 3.8 years, CTX 3.6 years; $p=0.04$). Active MRI scans were reduced by 69% in MITO and 63% in CTX patients ($p=0.10$). Side effects led to discontinuation of therapy in a significantly higher proportion of CTX patients (CTX 22%, MITO 5%; $p<0.01$). However, the overall tolerability profile on the VAS was acceptable in both groups.

Intravenous immunoglobulins

A recently published meta-analysis supports the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment in patients with RRMS³⁶. However, available data suggest that the effectiveness of IVIG does not extend to patients with SPMS. The efficacy of IVIG (1 g/kg administered every four weeks for 26 months) was assessed in the European Study³⁷. This trial enrolled 318 patients with clinically active SPMS documented by deterioration ≥ 1.0 EDSS points or progression of ≥ 0.5 EDSS points and ≥ 2 relapses during the past two years. The patients were randomly assigned to IVIG 1 g/kg per month or an equivalent volume of placebo for 27 months. The primary efficacy endpoint was percentage of patients with confirmed treatment failure on the EDSS scale and/or the nine-hole peg test. Secondary outcome measures included T2 lesion load, MTR, and brain atrophy measures. Study results showed no significant effect of treatment with IVIG on time to EDSS progression, relapse rates, or MRI results. In fact, the hazard ratio was 1.11 (95% CI 0.80-1.53) for IVIG *versus* placebo; the annual relapse rate was 0.46 in both groups and no significant differences between the treatment groups were found in any of the other clinical outcome measures or in the change of T2-lesion load over time. However, a significantly lower rate of brain atrophy progression was observed in patients treated with IVIG compared with patients in the placebo group, which might warrant further investigation (B128). The treatment was generally well tolerated, although deep venous thrombosis, pulmonary embolism, or both occurred in a small group of patients with risk factors for thromboembolism.

Autologous haemopoietic stem cell transplantation

Intense immunosuppression followed by autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) is an emerging therapeutic strategy for MS patients with a particularly aggressive disease course. Although experience is still limited to date, ASCT is sometimes used in highly selected aggressive disease cases with a rapidly progressive course.

In a large retrospective review of patients with SPMS treated with ASCT³⁸, 66% of 60 patients with SPMS remained clinically stable after 3 years. Mancardi *et al.* used ASCT in ten patients with rapidly progressive SPMS who were transplanted with unmanipulated autologous peripheral blood stem cells mobilised with a high dose of cyclophosphamide and granulocyte-colony-stimulating factor after a BEAM conditioning regimen (carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan). The number of gadolinium-enhancing lesions decreased immediately after cyclophosphamide therapy and then dropped to zero over a 15 month follow-up with serial triple-dose gadolinium-enhanced MRI scans. The patients' clinical status remained unchanged or showed slight improvements. However, brain atrophy after treatment continued to progress³⁹. Although these results suggest that ASCT may represent a suitable option for selected patients with rapidly evolving progressive disease, short-term and long-term toxicity with this procedure leads to a mortality rate of approximately 5%.

Other immunosuppressive approaches

In a randomised phase 2 study, treatment with high dose intravenous methylprednisolone every other month showed that this therapeutic regimen may have a modest effect in delaying time to sustained disability⁴⁰. Apart from treatment of relapses, long-term methylprednisolone therapy is not currently used in SPMS. There is modest evidence that azathioprine and metotrexate may reduce accumulation of disability. Despite the lack of trials specifically focusing on patients with a SP course⁴⁰⁻⁴⁵, these drugs continue to be used in some cases, whereas treatment with cyclosporine has been abandoned due to its unfavourable risk/benefit ratio⁴⁶.

Cladribine is an antineoplastic agent used for the treatment of hair-cell leukaemia that failed to show any significant benefit in a phase 3 trial on SPMS¹⁰. In this group of patients cladribine showed a significant effect in reducing MRI activity and T2-lesion volume increase, but not in reducing progression of brain atrophy or T1-lesion volume increase⁴⁷.

Alemtuzumab is a humanised antileucocyte monoclonal antibody which causes intense and prolonged T-cell depletion. After a single course of

alemtuzumab (100 mg given intravenously) 36 patients with SPMS followed-up for at least 8 years showed suppression of MRI activity and a significant reduction in relapse frequency. However, despite these positive effects on the inflammatory aspects of the disease, patients did continue to show clinical progression with accumulation of disability and progression of brain atrophy on serial MRI scans^{1,48}. Drug-related adverse events include transient worsening of symptoms due to an acute cytokine release syndrome, occurrence of Graves disease and fatal thrombocytopenic thrombotic porpora.

Natalizumab is a monoclonal antibody which inhibits recruitment of immune cells into inflamed tissues, preventing transmigration of mononuclear leukocytes across the endothelium into inflamed parenchymal tissue by molecular interactions with vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ligands osteopontin and an alternatively spliced domain of fibronectin, connecting segment-1 (CS-1). In a phase 2 study⁵⁰ a subgroup analysis according to MS subtype (RRMS or SPMS) showed that, for SPMS, statistically significant reductions in new Gd-enhancing lesions were only observed for the lower dosage group (3 mg/Kg). The authors found a mean number of lesions equal to 5.4 for placebo, 1.0 for 3mg/Kg (p=0.005) and 2.0 for 6mg/Kg (p=0.083).

Conclusions

Although the mechanisms underlying the evolution from the RR to the SP phase of MS are still poorly understood, epidemiological, pathological and imaging evidence suggest that this transition may be driven by the prevalence of neurodegenerative over inflammatory processes. In particular, the modest effect of available immunomodulatory and immunosuppressive agents -which act mainly against the inflammatory components- in preventing the accumulation of disability, shows that, in SPMS, inflammation may play only a minor role with respect to progressive axonal and neuronal loss. Indeed, available immunomodulating and immunosuppressive strategies appear to be effective only in those SPMS patients who experience a short duration of the progressive phase and continue to show clinical or MRI features of ongoing inflammation. For this reason, immunomodulation and immunosuppression are likely to be of little usefulness in later stages of the disease. To the best of our knowledge, early intervention in the incipient phases of the disease may prove to be the best strategy in order to delay the long-term accumulation of fixed disability and the shift to the SP phase of the disease. Neuroprotection and promotion of tissue repair, especially remyelination, are important, albeit still remote goals in MS therapy. New trials on new therapeutic strategies are urgently needed.

REFERENCES

- 1.- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
- 2.- Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 259: 118-122.
- 3.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 4.- Prineas JW, Wright RG. Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab Invest* 1978; 38: 409-421.
- 5.- Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, *et al*. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999; 53: 139-148.
- 6.- Trojano M, Avolio C, Simone IL, *et al*. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in serum and cerebrospinal fluid of clinically active relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with Gd-DTPA magnetic resonance imaging-enhancement and cerebrospinal fluid findings. *Neurology* 1996; 47: 1535-1541.
- 7.- Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
- 8.- Molyneux PD, Kappos L, Polman C, *et al*. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123 (Pt 11): 2256-2263.
- 9.- Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.
- 10.- Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-1513.
- 11.- Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in

- secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
- 12.- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, *et al.* Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-687.
 - 13.- Kappos L, Polman C, Pozzilli C, *et al.* Final analysis of the European multicenter trial on IFN beta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57: 1969-1975.
 - 14.- Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, *et al.* Interferon-beta 1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001; 57: 1870-1875.
 - 15.- Barkhof F, van Waesberghe JH, Filippi M, *et al.* T(1) hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001; 124: 1396-1402.
 - 16.- Panitch H. Clinical trials in secondary progressive MS. Assessing response to therapy. *Int J MS Care* 2000; Sept (Suppl):
 - 17.- Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, *et al.* Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779-1787.
 - 18.- Kappos L. Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10 Suppl 1: S46-54; discussion S54-55.
 - 19.- Tintore M, Rovira A, Rio J, *et al.* Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-1083.
 - 20.- Rio J, Porcel J, Tellez N, *et al.* Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 306-309.
 - 21.- Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Arch Neurol* 1996; 53: 353-358.
 - 22.- Hartung HP, Gonsette R, Konig N, *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
 - 23.- Polman CH, Thompson AJ, Murray GJ, McDonald WI. Multiple sclerosis: the guide to treatment and management, 5th edn. New York: Demos Medical Publishing, 2001.
 - 24.- Rovaris M, Yousry T, Calori G, *et al.* Sensitivity and reproducibility of fast-FLAIR, FSE, and TGSE sequences for the MRI assessment of brain lesion load in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neuroimaging* 1997; 7: 98-102.
 - 25.- Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002127.
 - 26.- Hafler DA, Weiner HL. Immunologic mechanisms and therapy in multiple sclerosis. *Immunol Rev* 1995; 144: 75-107.
 - 27.- Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18: 379-396.
 - 28.- Hommes OR, Prick JJ, Lamers KJ. Treatment of the chronic progressive form of multiple sclerosis with a combination of cyclophosphamide and prednisone. *Clin Neurol Neurosurg* 1975; 78: 59-72.
 - 29.- Gonsette RE, Demonty L, Delmotte P. Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis. Follow up of 110 patients for 2-6 years. *J Neurol* 1977; 214: 173-181.
 - 30.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, *et al.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178.
 - 31.- La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, *et al.* Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002819.
 - 32.- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, *et al.* Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler* 2003; 9: 446-450.
 - 33.- Gauthier SA, Weiner HL. Cyclophosphamide therapy for MS. *Int MS J* 2005; 12: 52-58.
 - 34.- Perini P, Calabrese M, Tiberio M, *et al.* Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis: a comparative study. *J Neurol* 2006; 1034-1040.
 - 35.- Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Pia Amato M. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci* 2008; 266: 25-30.
 - 36.- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 557-563.
 - 37.- Hommes OR, Maas-Enriquez M. ESIMS--an ongoing clinical trial in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6 Suppl 2: S27-32.
 - 38.- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249: 1088-1097.
 - 39.- Rovaris M, Bozzali M, Santuccio G, *et al.* In vivo assessment of the brain and cervical cord pathology of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2540-2549.
 - 40.- Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, *et al.* A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 239-245.

- 41.- Lugaresi A, Caporale C, Farina D, *et al.* Low-dose oral methotrexate treatment in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22: 209-210.
- 42.- La Mantia L, Eoli M, Salmaggi A, *et al.* Cyclophosphamide in chronic progressive multiple sclerosis: a comparative study. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19: 32-36.
- 43.- Currier RD, Haerer AF, Meydrech EF. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1217-1218.
- 44.- Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, *et al.* Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 30-40.
- 45.- Smith DR, Weiner HL. Cyclophosphamide treatment of multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*, 2nd edn. London: Martin Dunitz, 2003: 483-500.
- 46.- Hommes OR, Weiner HL. Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second international questionnaire. *J Neurol Sci* 2004; 223: 65-67.
- 47.- Filippi M, Rovaris M, Iannucci G, *et al.* Whole brain volume changes in patients with progressive MS treated with cladribine. *Neurology* 2000; 55: 1714-1718.
- 48.- Paolillo A, Coles AJ, Molyneux PD, *et al.* Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology* 1999; 53: 751-757.
- 49.- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
- 50.- Natalizumab, Scientific Discussion 2006 (online). Available at: www.emea.europa.eu

Autologous stem cell treatment in Multiple Sclerosis. Where are we now?

O. R. HOMMES

*Chairman European Charcot Foundation.
Molenhoek. The Netherlands.*

SUMMARY. Autologous stem cell treatment for Multiple Sclerosis is within reach. The first clinical trials have started in Europe.
Key words: autologous mesenchymal stem cells, clinical application, multiple sclerosis

RESUMEN. El tratamiento de la esclerosis múltiple con células troncales autólogas está a nuestro alcance. Han comenzado los primeros ensayos clínicos en Europa.
Palabras clave: células troncales mesenquimales autólogas, aplicación clínica, esclerosis múltiple.

□ Functions of autologous mesenchymal stem cells

Probably autologous mesenchymal stem cells are derived from the germ line. They are present in every organ, with the capacity of repair, growth and differentiation. They may also have organ-regulatory functions, and may migrate to other body organs for regulatory and regenerative activities.

Their local differentiation is guided by the micro and macro-environment of the organ.

In men's adult brain, stem cells are present in the subventricular zone and in the hippocampal area. Their number decreases with age (Magnanas et al. 2007).

□ Arguments for clinical application of stem cells in MS

Autologous stem cell transplantation in ALS has been recently performed (Mazzini et al. 2003) and favourably commented (Silani et al. 2004).

Stem cell treatment for neurological diseases in general and more specific for MS, has been positively discussed (Rice and Scolding 2004; Rice et al. 2003; Barker et al. 2003).

The role of mesenchymal stem cells treatment has been highlighted in its favourable effect on graft-versus-host disease, stressing the immunosuppressive effect of such a procedure (Le Blanc et al 2004, 2008, Frank and Sayegh 2004).

The transdifferentiation of transplanted third party mesenchymal bone marrow stem cells to neurons has been demonstrated in humans (Mezey et al. 2000, Cogle et al. 2004).

The side effect profile of autologous mesenchymal stem cell treatment is not alarming. In one study in 7 ALS patients it was very low (Mazzini et al. 2008).

Autologous stem cell treatment in MS should therefore be discussed in the light of:

- Immunosuppressive effects.
- Transdifferentiation to neurons, glial cells, oligodendrocytes.
- Remyelination.

□ Requirements for clinical application of autologous stem cell treatment in MS

Donor choice

It is clear that autologous mesenchymal stem cells should be preferably used. (Rice et al. 2003; Rice and Scolding 2004). The stem cells should be derived from the bone marrow of the patient to be treated.

Cell preparation

Banking, storing, manipulation, checks on stability and chromosomal abnormalities, presence of other cell types and prevention of infections are routine techniques in clinical institutes. These techniques are also commercially available.

It was recently demonstrated (Shahdadfar et al. 2005) that in vitro human mesenchymal stem cells may be expanded rapidly and with stable gene expression in autologous serum in the absence of growth factors, in contrast to the frequently used fetal bovine serum that induces a more differentiated and less stable transcriptional profile.

Goals of the treatment

Goals of the treatment are immunosuppression and transdifferentiation (see introduction).

Animal studies

In rat EAE it has been shown that neural stem cells are available within 10 days after the lesion at the lesion site (Brundin et al. 2003). The evidence from experimental studies in general is strong for remyelination (Pluchino et al. 2004).

Dosing

Studies by Mazzini and colleagues indicate levels of 10.000×10^6 cells in ALS (personal communication 2005). Studies in cardiac infarcts indicate $10^6 - 10^8$ (Ng 2004).

Selection of patients

Progressive MS patients (SP or PP) could be major candidates. Relapsing-remitting MS patients may have preference in clinical studies.

Study protocol

A study protocol is an essential requirement for this new approach. The type of study should be carefully discussed because if autologous stem cell treatment is to be used, blinding procedures will be restricted, and placebo control is impossible.

Ethics

Treatment with autologous stem cells is a completely new approach. Ethical requirements for this type of treatment should be formulated.

❑ Considerations

Route of administration and fate of transplanted cells

MS patients usually show an abnormal permeability of the blood brain barrier (BBB). This is most prominent at the site of the overt inflammatory lesions, but may be also present in a more general way in brain and spinal cord of persons with MS. There is an increasing clinical as well as experimental evidence the BBB changes precede the development of inflammatory lesions in MS (Jordan et al. 1999; Kermodé et al. 1990).

The route of administration of autologous bone marrow stem cells for treatment of brain or spinal cord pathology has been experimentally investigated in rats with an ethidium bromide demyelinating lesion in the spinal cord (Inoue et al. 2003). The cells enhanced remyelination after intravenous (i.v.) as well as after focal administration. For the i.v. administration 100 x more cells have to be injected to reach

the same density of remyelination than after focal administration. Focal administration showed dose dependency. Homing experiments of multipotential neural precursor cells in EAE rats showed exclusive migration to the lesioned areas after intraventricular and local intrathecal injection (Ben-Hur et al. 2003).

There was a positive correlation between the degree of inflammation in the EAE rat spinal cord and the number of multipotential neural precursor cells arrived at the inflamed site.

Intravenous administration of pluripotent bone marrow cells in rats with an ethidium bromide demyelinated spinal cord lesion showed immediate homing of these cells to the lesion area (Akiyama et al. 2002).

From the three possible routes of administration – i.v., intrathecal, focal – the i.v. administration is the most simple and therefore the preferable one in MS. The number of cells to be used, calculated from the Inoue data for i.v. injection is estimated between 10^7 and 10^{10} . Even without known lesions in the CNS, stem cells pass the BBB and form neurons in the brain (Mezey et al. 2000; Cogle et al. 2004). Intravenous administration is therefore the route of choice for autologous stem cell treatment in MS patients.

Stage of the disease

Stage of disease will play an important role in treatment results. In MS patients the type of lesions differs strongly, as has been shown by recent pathology and MRI studies.

However the role that stem cells can play in various types of pathology is unclear so far.

There are no reasons to exclude any type of MS course from this new treatment approach.

Fate of the infected cells

One of the key problems in clinical trials of stem cell treatment in MS is the tracking of these cells after administration and their survival.

Recently Magnetic Resonance Spectroscopy was able to identify and track neural progenitor cells in the human brain and monitor the fate of autologous stem cells. With this technique neurogenesis and repair can be monitored in MS to evaluate therapeutic interventions (Magnanas et al. 2007).

Brain atrophy

Brain atrophy in MS patients starts already at the earliest stages of the disease (Filippi et al. 2004). It is not completely explained by the level of inflammatory activity. Brain atrophy shows a relentless progress, not influenced by any treatment so far. It shows a clear relation to the level of disability. Pathology consist of neuronal, axonal and myelin loss. Stem

cell treatment could affect brain atrophy. It is therefore that brain atrophy should be measured in this new treatment.

Adverse events (AE's)

Adverse events so far reported in stem cell treatment of ALS are low. However tumor formation remains a general concern. So far no AE's are found in the ALS patients follow-up for 2-4 years. Initial AE's in these patients were related to the surgical procedure (Mazzini et al. 2008).

□ From the experimental to the clinical phase

In a personal analysis of 32 presentations and discussions at a recent Symposium, this question was critically assessed (Hommes 2008). In our opinion the provisional aspect of our knowledge should be accepted and human experiments should start now.

□ Symposium on stem cell treatment in Multiple Sclerosis

The European Charcot Foundation has organized a Symposium, November 2006 (Taormina, Italy) on

“Mending the Brain. Stem Cells and Repair in Multiple Sclerosis”.

Papers presented at the Symposium have been published in the Journal of the Neurological Sciences, Volume 265, issue 1-2, page 1-139, 2008 and on the Journals website.

In two Experts Meetings (February 1, 2006 and May 11, 2007) the European Charcot Foundation explored the feasibility of cooperation of a number of European Academic Multiple Sclerosis Centers highly qualified to collaborate.

□ General comments

The European Charcot Foundation is in an excellent position to organize, execute and oversee a European Clinical Trial of Stem Cell Treatment in MS (STE-MS). Several clinical centers at this moment have their local stem cell trials started, but are not authorized to go beyond that scale, and are not in a position to share financial aspects of a multicenter investigator driven clinical trial.

It is clear that funds have to be provided by institutional sources and/or by industry. Discussions in this direction are ongoing, but so far not successful. Cinderella is still waiting for the prince.

REFERENCES

- Y. Akiyama *et al.* Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia* 2003; 39: 229-236.
- R.A. Barker *et al.* Stem cells and neurological disease. The therapeutic implications and application of stem cells for the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 553-557.
- T. Ben-Hur *et al.* Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia* 2003; 41: 73-80.
- K. Le Blanc *et al.* Treatment of severe graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1439-1441.
- K. Le Blanc *et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of steroidresistant severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579-86.
- L. Brundin *et al.* Neural stem cells: a potential source for remyelination in neuro inflammatory disease. *Brain Pathol* 2003; 13: 322-328.
- C.R. Cogle *et al.* Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantations: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1432-1437.
- M. Filippi *et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1463-1464.
- M.H. Frank and M.H. Sayegh Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1411-1412.
- O.R. Hommes Can we pass from the experimental to the clinical phase in MS stem cell research? *Journal of Neurological Sciences* 265 (2008) 136-139.
- M. Inoue *et al.* Comparative analysis of remyelinating potential of focal and intravenous administration of autologous bone marrow cells into the rat demyelinated spinal cord. *Glia* 2003; 44: 111-118.
- E. Jordan *et al.* Serial MR imaging of experimental autoimmune encephalomyelitis induced by human white matter or by chimeric myelin-basic protein and proteolipid protein in the common marmoset. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 965-976.
- A. Kermode *et al.* Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in Multiple Sclerosis. Pathogenesis and clinical implications. *Brain* 1990; 113: 1477-1489.
- L. Manganas *et al.* Magnetic Resonance Spectroscopy Identifies Neural Progenitor Cells in the Live Human Brain. *Science* 2007; 318: 981-985.

- L. Mazzini *et al.* Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *ALS and other motor neuron disorders* 2003, 4: 158-161.
- L. Mazzini *et al.* Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 265: 78-83.
- E. Mezey *et al.* Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779-1782.
- Th. Ng. Stem cell therapy: what dose should we use? *Lancet* 2004; 364: 1935-1936.
- S. Pluchino *et al.* Cell-based remyelinating therapies in multiple sclerosis: evidence from experimental studies. *Current opinion in neurology* 2004; 17: 247-255.
- C.M. Rice *et al.* Stem cells for the treatment of neurological disease. *Transfusion medicine* 2003; 13: 351-361.
- C.M. Rice, N.J. Scolding Adult stem cells-reprogramming neurological repair. *Lancet* 2004; 364: 193-199.
- A. Shahdadfar *et al.* *In vitro* expansion of human stem cells: choice of serum is a determinant of cell proliferation, differentiation, gene expression and transcription stability. *Stem cells* 2005; 230: 1357-1366.
- V. Silani *et al.* Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 200-202.

DRA. ANA M^a ALONSO TORRES
*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Málaga.*

Etiopatogenia

■> **Interferon-beta protects astrocytes against tumour necrosis factor-induced apoptosis via activation of p38 mitogen-activated protein kinase**

Barca O, Costoya JA, Señaris RM, Arce VM.
Experimental Cell Research July 2008; 314 (11-12): 2231-2237.

Aunque múltiples ensayos han demostrado el beneficio del interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple, el mecanismo por el que se produce aún no se conoce plenamente. La mayoría de los estudios que analizan la acción del interferón hacen incidencia en su efecto inmunomodulador, pero el efecto del interferón puede depender también de mecanismos no inmunes, incluyendo la modulación de la función astrocitaria. En este trabajo se encuentra que el tratamiento con interferón protege a los astrocitos contra la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral mediante la activación de la protein-quinasa p38. Se propone que este efecto puede ser importante para proteger los astrocitos de la apoptosis dentro de las placas de desmielinización en la esclerosis múltiple.

Clínica

■> **Memory decline evolves independently of disease activity in MS**

Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P.
Multiple Sclerosis August 2008; 14 (7): 947-953.

La evolución natural del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple y su relación con la actividad de la enfermedad aún no es bien conocida. En este trabajo los autores evalúan una cohorte prospectiva de 44 pacientes con esclerosis múltiple, realizando un seguimiento cada tres meses durante dos años. Se realiza una evaluación cognitiva basal y tras los dos años. Como resultado, la memoria verbal se deteriora tras dos años en pacientes con esclerosis múltiple. Esto se produce tanto en los pacientes estables como en los activos, en cuanto a brotes o progresión, incluso en estadios iniciales de la en-

fermedad, en pacientes con o sin déficit cognitivo en la evaluación basal. La atención y las funciones ejecutivas empeoran tras dos años en los pacientes con una progresión confirmada de la discapacidad, correlacionándose con el cambio en la EDSS. Según estos hallazgos, la memoria verbal empeora en pacientes con esclerosis múltiple constantemente desde el inicio, independientemente de otros signos de evolución de la enfermedad.

■> **Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis**

Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M.
Multiple Sclerosis August 2008; 14 (7): 913-918.

La aparición de déficit cognitivo es frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple, pero son pocos los datos a largo plazo de los problemas cognitivos en pacientes con un episodio clínico aislado. En este trabajo se determinan las funciones cognitivas en 22 pacientes entre 44 y 75 años que habían sufrido una neuritis óptica 24-31 años antes, sin presentar ningún otro episodio clínico, ni progresar a esclerosis múltiple. Además de los test cognitivos se realizaron RMN, que fueron normales en 6 pacientes y mostraron dos o más lesiones sugestivas de desmielinización en el resto. En los test un paciente estaba en el rango normal, seis presentaban resultados límite y 15 (68%) mostraban un déficit significativo en dos o más áreas. Las áreas más frecuentemente afectas fueron función ejecutiva, habilidad visuo-espacial y velocidad de procesamiento de la información. No se encontró correlación aparente entre los hallazgos en RMN y la función cognitiva. Se concluye en este estudio que los déficits en la función cognitiva son frecuentes años después de presentar una neuritis óptica aislada, incluso en los pacientes sin lesiones desmielinizantes aparentes en RMN.

■> **Factors associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis**

Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, De Keyser J.
Multiple Sclerosis July 2008; 14 (6): 799-803.

El objetivo de este estudio es investigar los factores asociados al riesgo de progresión secundaria en los pacientes con esclerosis múltiple de inicio

recurrente-remitente. Se analizan en el momento de la evolución a forma progresiva secundaria, en una cohorte de 571 pacientes, el sexo, la edad y las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad y el empleo de fármacos inmunomoduladores. Como resultados, el género y las manifestaciones clínicas al inicio no se correlacionaron con el tiempo hasta alcanzar la forma secundaria. Una mayor edad al inicio se relacionó con un menor tiempo hasta la progresión y el empleo de fármacos, con un tiempo más largo hasta la forma progresiva. La relación de la mayor edad al inicio con una progresión más precoz es similar en estudios previos sobre historia natural de la enfermedad. El papel de los fármacos inmunomoduladores retrasando la evolución de la enfermedad deberá ser estudiado en estudios controlados a largo plazo.

Diagnóstico

■> Intra-cortical connectivity in multiple sclerosis: a neurophysiological approach

Tecchio F, Zito G, Zappasodi F, Dell'Acqua ML, Landi D, Nardo D, Lupoi D, Rossini PM, Filippi MM. *Brain* July 2008; 131 (7): 1783-1792.

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta principalmente a la sustancia blanca, produciendo como secuela funcional desconexión córtico-cortical parcial o total. En este trabajo se determina un parámetro neurofisiológico mediante magnetoencefalografía para cuantificar el índice de conectividad intracortical, centrándose en las áreas corticales somatosensoriales primarias. Se revisan 21 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, en fase estable sin déficit sensitivo objetivable, con una afectación leve (EDSS con una mediana de 1,5). Además se realiza una RMN para cuantificar la carga lesional. Al compararlos con controles sanos, los pacientes tuvieron un índice de conectividad intracortical menor, sin encontrar correlación con la discapacidad o la duración de la enfermedad. La correlación encontrada con la carga lesional fue ligera.

■> Optical coherence tomography in neuromyelitis optica

de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zéphir H, Labauge P, Bouyon M, Ballonzoli L, Castelnovo G, Fleury M, Defoort S, Vermersch P, Speeg C. *Archives of Neurology* July 2008; 65 (7): 920-923.

En este trabajo se evalúa el empleo de la tomografía de coherencia óptica en la Neuromielitis Óptica

(NMO) y determinar si esta técnica puede ser un buen marcador del daño axonal en esta enfermedad. Se estudian de forma prospectiva treinta y cinco pacientes con NMO o en riesgo elevado de padecerla (neuritis óptica o mielitis con anticuerpos NMO positivos) junto con 15 controles sanos. El grosor de la capa nerviosa de la retina fue significativamente menor en los pacientes que en los controles. Se encontró una buena correlación entre los resultados de la tomografía y los del campo visual, y una correlación más débil con la agudeza visual y los potenciales evocados. No se encontró relación entre los resultados de la tomografía y el sexo, la edad, o la duración de la enfermedad. El espesor de la capa nerviosa de la retina presentaba una correlación muy importante con la EDSS ($p < 0,001$). La tomografía de coherencia óptica es una técnica fácil de realizar, y se encuentra significativamente alterada en pacientes con NMO. Puede ser considerada un marcador de daño axonal, con una buena correlación con la EDSS, aunque será necesario un estudio prospectivo longitudinal para confirmar estos datos.

■> Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease

Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miller DH, Cipelotti L, Ron MA. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* August 2008; 79 (8): 955-958.

El déficit cognitivo es frecuente en la esclerosis múltiple, contribuyendo a la carga de la enfermedad. La capacidad para predecir el déficit cognitivo futuro mediante las imágenes obtenidas al inicio de la enfermedad no se ha investigado. A 62 pacientes con una RMN en los primeros tres meses tras un episodio clínico aislado se les realizó siete años después una evaluación neuropsicológica. 28 pacientes habían desarrollado una esclerosis múltiple, y nueve cumplían criterios de McDonald para esclerosis múltiple. Los déficits en velocidad de procesamiento de la información y funciones ejecutivas fueron los más habituales. Las lesiones basales en T1 predicen los déficits ejecutivos, y la aparición de lesiones nuevas en T2 en el seguimiento a los tres meses la velocidad de procesamiento disminuida. Un aumento de la concentración de mio-inositol en la sustancia blanca de aspecto normal pasados los tres años de evolución se asoció con una peor función ejecutiva. Con todo esto se concluye que las variables de RMN al inicio nos permiten predecir la aparición posterior de alteraciones cognitivas, pudiendo tener implicaciones en

cuanto al seguimiento y el tratamiento que precisen los pacientes.

■> **Absence of diffuse cervical cord tissue damage in early, non-disabling relapsing-remitting MS: a preliminary study**

Rovaris M, Judica E, Ceccarelli A, Ghezzi A, Martinelli V, Comi G, Filippi M.
Multiple Sclerosis July 2008; 14(6): 853-856.

La resonancia magnética con transferencia de magnetización (RMN-TM) puede proporcionarnos información cuantitativa sobre la gravedad del daño tisular en la médula cervical de los pacientes con esclerosis múltiple. Las mediciones derivadas de la RMN-MT se relacionaron con la gravedad de la discapacidad motora. El objetivo es investigar si la lesión de la columna cervical detectable por RMN-MT está presente en la forma inicial de esclerosis múltiple recurrente-remitente. Se estudiaron 23 pacientes con menos de cinco años de evolución de la enfermedad y 10 controles sanos. En nueve pacientes (39%) se encontraron una o más lesiones cervicales. Los resultados de RMN-MT no presentaron diferencia entre los pacientes y los controles. Además, no se encontró correlación de las mediciones en médula cervical con RMN-MT con el volumen lesional en T2. Como conclusión de este estudio, la afectación de la médula cervical en los pacientes con esclerosis múltiple inicial, con poca discapacidad, parece estar limitada a lesiones macroscópicas. Serán necesarios estudios longitudinales para definir la dinámica de la acumulación de lesión tisular a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Tratamiento

■> **Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis**

Krishnan C, Kaplin AI, Brodsky RA, Drachman DB, Jones RJ, Pham DL, Richert ND, Pardo CA, Yousem DM, Hammond E, Quigg M, Trecker C, McArthur JC, Nath A, Greenberg BM, Calabresi PA, Kerr DA.
Archives of Neurology August 2008; 65 (8): 1044-1051.

Con este trabajo los autores pretenden examinar la seguridad y eficacia de un tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida sin trasplante de médula ósea en pacientes con una forma agresiva de esclerosis múltiple. Se trata de un estudio abierto a dos años con una dosis inmunoblata de ci-

clofosfamida (50 mg/kg/día cuatro días), sin tratamiento inmunomodulador posterior a menos que reaparezca la actividad, requiriendo terapia de rescate. 21 pacientes hicieron el *screening*, y 9 entraron en el estudio. Los pacientes debían tener dos o más lesiones con captación en las dos RMN pre-estudio, un brote en el último año o aumento sostenido de un punto en la EDSS. Los pacientes recibieron 50 mg/kg/día durante cuatro días consecutivos seguidos de factor estimulador de colonias de granulocitos seis días después de completar el tratamiento, a menos que el recuento absoluto de neutrófilos fuera mayor de $1,0 \times 10^9$ cel/l durante dos días consecutivos. Se trataron 9 pacientes, siguiéndolos durante un periodo medio de 23 meses. Ocho de los pacientes habían tenido tratamiento previamente sin eficacia, y otro no se había tratado nunca. La edad media al inicio era 29 años. Todos los pacientes desarrollaron pancitopenia total o casi total, seguida de recuperación hematopoyética en 10-17 días, estimulada por el factor granulocítico. No hubo muertes ni efectos adversos graves. Se encontró una reducción estadísticamente significativa en la discapacidad en el seguimiento. El número medio de lesiones con captación de gadolinio en las dos RMN previas era de 6,5 y en el seguimiento era de 1,2 (reducción del 81,4%, $p=0,01$). Dos pacientes precisaron tratamiento de rescate con terapias inmunomoduladoras durante el estudio debido a brotes de esclerosis múltiple. Como conclusión, el tratamiento con ciclofosfamida a dosis altas en nuestro estudio fue seguro y bien tolerado. Los pacientes experimentaron una importante reducción en la actividad de la enfermedad y en la discapacidad tras el tratamiento. Sería positivo realizar posteriores estudios, pudiendo tratarse de una alternativa al trasplante de médula ósea.

■> **Effects of fluoxetine on disease activity in relapsing multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, exploratory study**

Mostert JP, Admiraal-Behloul F, Hoogduin JM, Luyendijk J, Heersema DJ, van Buchem MA, De Keyser J.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry September 2008; 79: 1027-1031.

Eliminar la capacidad presentadora de antígenos de las células gliales puede representar una nueva forma de disminuir la actividad inflamatoria en la esclerosis múltiple. El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de la fluoxetina en la formación de lesiones nuevas en los pacientes con esclerosis múltiple. Se trata de un estudio doble cie-

go contra placebo con 40 pacientes de esclerosis múltiple sin depresión, randomizados para tomar 20 mg de fluoxetina o placebo diariamente durante 24 semanas. Se estudian las nuevas lesiones mediante RMN realizadas en las semanas 4, 8, 16 y 24 del estudio. La media de nuevas lesiones con captación fue de 1,84 en el grupo de la fluoxetina y 5,16 en el de placebo ($p=0,15$). El número de resonancias mostrando lesiones nuevas fue del 25% en la fluoxetina y del 41% en el placebo ($p=0,04$). El número de pacientes sin lesiones captantes fue del 63% en el grupo de tratamiento frente al 26% en el de placebo ($p=0,02$). Con estos datos se concluye que la fluoxetina tiende a reducir la formación de nuevas lesiones en los pacientes con esclerosis múltiple, siendo necesarios estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

■> **Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial**

Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, Sørensen PS, Maas-Enriquez M, Sommerauer B, Hanna K.
Neurology July 2008; 71 (4): 265-271.

Muchos estudios previos han reportado una reducción en el número de brotes después de un tratamiento a largo plazo con Inmunoglobulina intravenosa en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, pero la mayoría son estudios pequeños, con diferentes regímenes de tratamiento. En este trabajo se pretende analizar los resultados con dos dosis distintas de una nueva formulación de inmunoglobulinas para eliminar la actividad clínica y de RMN, y su seguridad. Se trata de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego contra placebo, con 127 pacientes con 0,2 g/kg, 0,4 g/kg o placebo intravenoso cada cuatro semanas durante 48 semanas. Tras un año de tratamiento no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento y los de placebo en cuanto a pacientes libres de brotes ni a lesiones activas en RMN. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos. Aunque no aparecieron problemas de tolerancia, este estudio no muestra un efecto beneficioso del tratamiento con inmunoglobulina a estas dosis, y cuestiona seriamente la utilidad de este tratamiento en la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

■> **Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis**

Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, Khan O.
European Journal of Neurology July 2008; 15 (7): 677-680.

En los pacientes de esclerosis múltiple que presentan un brote se emplea con frecuencia un pulso corto intravenoso de metil-prednisolona seguido de una pauta oral a dosis descendente. En este trabajo se comparan los efectos sobre la discapacidad un año tras el brote entre este tratamiento o únicamente la dosis intravenosa. Se analizaron de forma retrospectiva 285 brotes sucesivos. De éstos, 171 fueron tratados con intravenoso más oral, y 114 sólo con los corticoides intravenosos. No había diferencias entre los grupos en las características basales ni en la EDSS basal, ni a los 3, 6 y 12 meses tras el brote. Estos resultados sugieren que el tratamiento oral añadido al intravenoso no mejora el estado neurológico tras un año de seguimiento. Serían necesarios estudios posteriores para validar estos resultados, y evitar así la dosis oral de esteroides, que aumenta la posibilidad de efectos adversos.

■> **MxA protein - an interferon beta biomarker in primary progressive multiple sclerosis patients**

Millonig A, Dressel A, Bahner D, Bitsch A, Bogumil T, Elitok E, Kitzte B, Tumani H, Weber F, Gneiss C, Deisenhammer F.
European Journal of Neurology August 2008; 15 (8): 822-826.

El tratamiento con interferón beta tiene cierto efecto sobre la fase progresiva de la enfermedad, con un número importante de no respondedores. Durante un trabajo no controlado para valorar la seguridad del interferón beta-1b en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva se correlaciona la proteína A de resistencia al Mixovirus (MxA), que es un marcador de la actividad del interferón beta, con la respuesta clínica. Se tratan 20 pacientes durante un año, encontrando que 11 permanecen estables y 9 progresan. El área bajo la curva de los valores de MxA es significativamente mayor en los pacientes estables que en los que progresan. Una buena respuesta biológica podría estar asociada con un efecto clínico mejor, lo que podría ser útil en futuros estudios para identificar de forma precoz a los pacientes con respuesta al tratamiento.

OCTUBRE

■> **The 19th International Symposium on the Autonomic Nervous System**

Ciudad: Hawaii (USA).

Fecha: 29 octubre - 1 noviembre 2008.

Más información: www.americanautonomicsociety.org

■> **Reunión de la Sociedad Española de Neuroradiología**

Ciudad: Oviedo (España).

Fecha: 30 octubre - 1 noviembre 2008.

Más información: www.senr.org

■> **13ª Reunión Anual Europea de Neurofibromatosis. La Neurofibromatosis en el siglo 21**

Ciudad: Killarney (Irlanda).

Fecha: 30 octubre - 2 noviembre 2008.

Más información: www.nfaireland.ie

■> **Máster de Electrodiagnóstico Neurológico de la Universidad de Barcelona**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 30 octubre - 8 noviembre 2008.

Más información: www.sen.es/pdf/2008/master_ub_2008.pdf

■> **Workshop sobre "Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice"**

Ciudad: Madrid (España).

Fecha: 31 octubre 2008.

Más información: www.movementdisorders.org/education/dti/madrid

NOVIEMBRE

■> **The World of Health IT 2008**

Ciudad: Copenhague (Dinamarca).

Fecha: 4-6 noviembre 2008.

Más información: www.touchneurology.com/events.cfm?level=2&event_id=5253

■> **5º Congreso Latinoamericano de Epilepsia**

Ciudad: Montevideo (Uruguay).

Fecha: 5-8 noviembre 2008.

Más información: www.epilepsymontevideo2008.org

■> **37th Annual Meeting of the Child Neurology Society**

Ciudad: Santa Clara (USA).

Fecha: 5-8 noviembre 2008.

Más información: www.childneurologysociety.org

■> **VIII Reunión Dr. Mariano Pastor sobre Actualización en Trastornos del Movimiento**

Ciudad: Sevilla (España).

Fecha: 7-8 noviembre 2008.

Más información: www.getm.info/inicio.html

■> **I Semana de las Enfermedades Neuromusculares XXV Congreso ASEM**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 10-16 noviembre 2008.

Más información: www.xxvcongresodeasem.org

■> **LSVT LOUD Workshops Voice treatment for adults and children with neurological disorders, with a specialty in Parkinson's**

Ciudad: Sheffield (Reino Unido).

Fecha: 13-14 noviembre 2008.

Más información: www.epda.eu.com/events

■> **European Charcot Foundation Symposium 2008. Multiple Sclerosis and Gender**

Ciudad: Sicilia (Italia).

Fecha: 13-15 noviembre 2008.

Más información: www.charcot-ms.eu/Symposium_2008-pages-id-197-sid-128.htm

■> **International Symposium on Rare Diseases. Inherited Neuromuscular Diseases: Translation from Pathomechanism to Therapies**

Ciudad: Valencia (España).

Fecha: 16-18 noviembre 2008.

Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=77

■> **American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) Annual Assembly**

Ciudad: San Diego (USA).

Fecha: 20-23 noviembre 2008.

Más información: www.aapmr.org

■> **LX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 25-29 noviembre 2008.

Más información: www.sen.es/reunion2008/index.htm

■> **Segundo Simposio Internacional sobre Biotecnología: nuevas herramientas para una nueva era. Fundación Ramón Areces**

Ciudad: Santiago de Compostela (España).

Fecha: 27-28 noviembre 2008.

Más información: www.fundacionareces.es/fundacionareces/portal.do?IDM=35&NM=1

■> **Treatment of Parkinson's Disease**

Ciudad: Río de Janeiro (Brasil).

Fecha: 29 noviembre 2008.

Más información:

www.movementdisorders.org

■> **7th International Congres of Neuropsychiatry**

Ciudad: Cancún (México).

Fecha: 2-6 diciembre 2008.

Más información: www.btcamericas.com/inacongress2008/#main%20page

DICIEMBRE

■> **8th World Drug Discovery & Development Summit 2008**

Ciudad: Praga (República Checa).

Fecha: 2-3 diciembre 2008.

Más información: www.touchneurology.com/events.cfm?level=2&event_id=5398

■> **ICCA 2008. International Course on Carotid Angioplasty and other Cerebrovascular Intervention**

Ciudad: Frankfurt (Alemania).

Fecha: 3-6 diciembre 2008.

Más información: www.iccaonline.org

■> **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**

Ciudad: Toulouse (Francia).

Fecha: 5 diciembre 2008.

Más información: www.movementdisorders.org/education/dti/toulouse/

