



**Modulul 4:**

# **Tratamentul SM**

**Versiunea în limba română**



Un proiect al Platformei Europene pentru Scleroză Multiplă



## Modulul 4: Tratamentul SM



### 1 Introducere

#### Intro

În acest modul vom analiza managementul medicamentos al sclerozei multiple (SM). Vom discuta despre terapiile de modificare a bolii (TMB), precum și despre chestiunile care îl implică pe asistentul medical în legătură cu acestea. În plus, vom explora strategiile de gestionare a simptomelor, cu accent asupra managementului medicamentos.

Chiar dacă terapiile de modificare a bolii (TMB) sunt folosite tot mai mult pentru a reduce frecvența recidivelor și pentru a întârzia progresia dizabilităților, cele mai multe persoane cu scleroză multiplă vor manifesta simptome neurologice<sup>1</sup>. Alții vor avea recăderi în timpul terapiei care pot da naștere unor simptome noi<sup>1</sup>. Există argumente care susțin că TMB reprezintă un tratament de lungă durată, o investiție pentru viitor și deci TMB ar trebui utilizate împreună cu gestionarea activă a simptomelor<sup>1-3</sup>.

Pe măsură ce apar informații și terapii noi care schimbă paradigmele de tratament pentru SM, rolul asistentului medical și solicitările cărora acesta trebuie să le facă față se schimbă și ele. Asistenții medicali care se specializează în îngrijirea pacienților cu SM trebuie să fie la curent cu cercetările și informațiile despre agenții care modifică boala, deoarece pacienții sunt dornici și nerăbdători să beneficieze de aceste tratamente noi.

Pentru a putea să îi sprijini cu succes și în mod proactiv pe cei care suferă de SM, asistenții trebuie de asemenea să fie informați în ceea ce privește tratamentele medicamentoase complexe și uneori inovatoare pentru această boală, care pot să aibă efecte secundare complicate. Criteriile pentru utilizarea acestor tratamente diferă de la țară la țară.

La sfârșitul acestui modul veți fi capabili să înțelegeți mai bine opțiunile pentru TMB ale persoanelor cu SM, eficiența și reacțiile adverse raportate cel mai frecvent și modul în care TMB sunt utilizate în cazul diferitelor tipuri de pacienți. În plus, trecem în revistă și prezentăm pe scurt terapiile medicamentoase pentru cele mai frecvente simptome ale persoanelor cu SM.

## 2 Tratamentul unui episod acut

### 2.1 Obiective de învățare



În această secțiune vom trece în revistă managementul simptomelor acute ale SM. După parcurgerea acestei secțiuni, vă veți perfecționa capacitatea de a:

- Defini un puseu
- Explica impactul unui puseu asupra unui pacient anume
- Explica cum trebuie abordat un pacient în cursul unui puseu
- Descrie managementul simptomelor unui puseu
- Descrie avantajele și efectele adverse ale terapiei cu steroizi

### 2.2 Introducere



Cele mai multe persoane cu SM, cu excepția celor cu SM primar-progresivă (SMPP), vor avea de-a face cândva pe parcursul bolii cu o exacerbare acută a simptomelor (sau puseu). Poate fi o recădere din care își revin complet, deși, odată cu trecerea timpului, unii pot resimți o deteriorare treptată a funcțiilor.

Evoluția naturală a bolii face ca cei mai mulți pacienți cu formă recurent-remisivă (SMRR) să ajungă la SM secundar progresivă (SMSP), în cursul căreia dizabilitatea se instalează progresiv, cu sau fără suprapunerea unor recăderi. De asemenea, persoanele cu SMPP pot traversa perioade de înrăutățire acută a simptomelor, care necesită tratament, fără să aibă însă recidive.

### 2.3 Primul atac sau atacul inaugural

SM se poate manifesta în moduri diferite și în cazul celor mai multe persoane simptomele inițiale sunt non-specifice; de exemplu, probleme senzitive sau nevrita optică, care se rezolvă fără o intervenție terapeutică. În această fază se poate da un diagnostic de sindrom clinic izolat (SCI) sau un diagnostic de certitudine de SM (vezi Modulul 3: Diagnosticul SM) și pacienții pot necesita un management sistematic al simptomelor lor acute așa cum sunt descrise în secțiunea 4 (Tratamentul simptomelor SM). Pentru indivizii care au simptome de recădere, tratamentul poate implica terapia cu doze mari de corticosteroizi, așa cum este descrisă în secțiunea 2.4 (Tratamentul puseului).

## 2.4 Tratamentul puseului

### 2.4.1 Introducere / Generalități

Conform revizuirilor aduse în 2010 Criteriilor McDonald ale Grupului Internațional pentru Diagnosticul SM, un puseu este definit ca „un eveniment descris de pacient sau observat obiectiv care reprezintă un episod de demielinizare acută inflamatorie la nivelul sistemului nervos central (SNC); acest eveniment este prezent sau trecut, cu o durată de cel puțin 24 de ore, fără să implice febră sau o infecție.”

O recădere tipică se dezvoltă de-a lungul a câtorva ore sau zile, dar în cele din urmă ajunge la o fază de platou, care poate dura zile sau săptămâni, urmată de refacerea completă sau incompletă, cu o rată care variază. Majoritatea puseelor sunt monofocale (~74%, conform cercetărilor), dar pot să fie și multifocale; cele mai multe sunt senzitive (48%), piramidale (34.4%) și vizuale (20%).<sup>4</sup>

Indiferent de caracteristici, pentru ca un eveniment ulterior să fie recunoscut drept o recidivă separată, acesta trebuie să fie precedat de o perioadă de cel puțin 30 de zile de stabilitate sau refacere.<sup>5</sup>

Este recunoscut faptul că infecțiile acute virale, cum ar fi gripa sau infecțiile tractului urinar (ITU), precum și alți factori de stres, inclusiv ciclul hormonal feminin, pot să afecteze funcțiile neurologice și să fie confundate cu o recădere clinică.<sup>6,7</sup>

Este important să facem distincția între o recidivă reală și pseudo-recidive, adică recăderi asociate de regulă cu o creștere a temperaturii, indiferent dacă aceasta este cauzată de o infecție, exerciții fizice, sau, ocazional, extenuare. În cursul evaluării unei recăderi, asistenții medicali vor efectua analiza urinei și vor monitoriza funcțiile vitale înainte ca pacienților să le fie prescrisă corticoterapie.<sup>8</sup> Unii asistenți vor efectua și analize de sânge pentru a verifica markerii inflamatori. Această evaluare are scopul de a izola orice infecție pe care o are individul și de care nu este conștient. În unele cazuri se verifică și glicemia pentru a monitoriza cazurile de hiperglicemie.

Comparând seturi diferite de investigații RMN, se poate întâmpla să fie identificate plăci noi în SNC, dar aceste leziuni noi pot să nu se manifeste clinic; nu putem concluziona că este neapărat o relație cauzală. Pentru a distinge între o agravare și apariția unor simptome neurologice funcționale este nevoie de o anamneză atentă și de o examinare efectuată de un neurolog experimentat.

### 2.4.2 Impactul unui puseu asupra pacientului

Puseele pot să aibă un impact semnificativ nu doar asupra modului în care sunt resimțite simptomele fizice, ci și asupra bunăstării sociale, financiare și psihologice a celor afectați. Pe durata recidivelor, mulți pacienți nu pot să conducă; pot să înregistreze pierderi de venituri și dificultăți în a avea grijă de o familie tânără, mai ales în cazul părinților singuri. Apariția imprevizibilă și efectele potențial de durată ale recăderilor sunt asociate cu un nivel înalt de incertitudine și de anxietate.<sup>9</sup> Atunci când se planifică managementul unui puseu trebuie să se țină cont de aceste efecte pentru a crea o abordare optimă, centrată pe pacient.<sup>10</sup>

### 2.4.3 Impactul TMB asupra puseelor

Istoric, rata anuală a recăderilor (RAR) a fost de aproximativ 1,5%, dar este în scădere. Se știe că frecvența recidivelor scade pe măsura timpului scurs de la diagnosticare și odată cu avansarea în vârstă. Perioadele fără recidive nu sunt ieșite din comun.<sup>11</sup>

În medie, un pacient cu SMRR va avea un puseu confirmat clinic o dată la doi ani; TMB pot reduce cu aproximativ o treime riscul unei recăderi într-un an dat (vezi secțiunea 3, Prevenția recăderilor și a progresiei bolii: TMB), iar inițierea timpurie a TMB încetinește trecerea de la SCI la diagnosticul de SM clinic definită. Administrarea continuă a TMB încetinește și progresia spre SMSP.



S-a demonstrat că inițierea promptă a TMB (cu interferon beta sau glatiramer acetat) încetinește progresia de la sindromul clinic izolat (SCI) la diagnosticul de SM clinic definită.

#### 2.4.4 Obiectivele managementului unui puseu

Chiar și cu TMB, puseele pot să apară, de la unele foarte ușoare la unele foarte grave, care uneori necesită spitalizare și îngrijire intensivă.<sup>12</sup> Unele recidive sunt lipsite de simptome și pot fi detectate doar prin IRM în perioadele de inflamație, deci persoanele cu SM pot dezvolta pierderi de țesut cerebral fără să existe semne evidente de deteriorare.

Scopul tratamentului, atunci când este inițiat, este de a reduce inflamația pe termen scurt și deci de a grăbi recuperarea. Multe episoade se vor remedia spontan indiferent de terapie (de obicei terapie cu steroizi – a se vedea secțiunea 2.4.5). Este important să se cântărească beneficiile steroizilor având în vedere reacțiile adverse ale tratamentului; în medie, medicii tratează 25% din recăderi.<sup>13</sup>

#### 2.4.5 Tratamentul puseului

*Terapia cu steroizi: Principii și eficacitate*

Tratamentul acceptat pentru recidivele survenite în SM sunt dozele mari de steroizi, administrate pe termen scurt. Terapia cu steroizi este eficientă pentru scurtarea duratei unei recăderi individuale și pentru accelerarea recuperării.<sup>14,15</sup>



Terapia cu steroizi este eficientă pentru scurtarea duratei unui puseu la un pacient și pentru grăbirea recuperării.

Preparatele cu steroizi au fost folosite pentru tratamentul recidivelor SM de peste 50 de ani; cel mai frecvent utilizate sunt metilprednisolon și prednison.<sup>14</sup> Aceștia sunt corticosteroizi sintetici cu acțiune de lungă durată care sunt considerați mai eficienți decât substanța naturală cortizol. Totuși, nu există nicio dovadă că terapia cu steroizi are vreun efect asupra evoluției bolii și este important ca persoana cu SM să înțeleagă că recuperarea pe termen lung ce urmează unei recăderi va fi aceeași, indiferent dacă primește steroizi sau nu.



Nu există nicio dovadă că terapia cu steroizi are vreun efect asupra evoluției bolii și este important ca persoana cu SM să înțeleagă că recuperarea pe termen lung ce urmează unei recăderi va fi aceeași, indiferent dacă primește steroizi sau nu.

Există diferențe considerabile între neurologi și între recomandările la nivel național în ceea ce privește doza, durata administrării și tipul de steroid ales. În Marea Britanie, recomandările propun tratamentul oral cu 500 mg metilprednisolon timp de 5 zile; dacă pacienții sunt internați sau dacă sterozii administrați oral nu sunt eficienți, se recomandă tratamentul intravenos cu 1g metilprednisolon/zi timp de 3-5 zile.<sup>16</sup> În acest moment este confirmat că tratamentul oral este la fel de eficient ca cel intravenos.<sup>14</sup>

Schemele de tratament folosite în mod frecvent sunt:

- Metilprednisolon, intravenos, 500–1000 mg zilnic, între 3 și 5 zile, sau
- Metilprednisolon în doză mare, administrat oral, 500–2000 mg zilnic, între 3 și 5 zile.<sup>15</sup>

Este bine ca decizia de a administra tratamentul să fie luată împreună cu pacientul într-un proces comun de luare a deciziei, bazat pe furnizarea adecvată de informații și pe evaluarea impactului recăderii asupra individului. Într-un studiu randomizat și controlat, pacienții informați despre datele privind

folosirea steroizilor în timpul recăderii au decis să trateze mai puține recăderi, au optat mai frecvent pentru steroizi administrați oral mai degrabă decât intravenos, au avut un nivel de autonomie percepută mai ridicat și au luat legătura mai rar cu medicii lor.<sup>17</sup>

Dacă un pacient are nevrită optică, este posibil să nu se administreze steroizi; chiar dacă caracteristicile imunologice ale pacienților cu SM cu nevrită optică sunt similare pacienților cu alte forme de recădere<sup>18</sup>, efectele dozelor mari de metilprednison nu au fost concludente; au existat indicii de îmbunătățire a simptomelor pe scala analog vizuală, dar nu și de îmbunătățire a acuității vizuale.<sup>19</sup> Studiul Tratamentului Nevritei Optice a fost un studiu multicentric desfășurat în 15 centre din Statele Unite care au comparat prednisolon (1 mg/kg/zi oral, 14 zile), metilprednisolon (250 mg intravenos la 6 ore, 3 zile) și placebo. Studiul a arătat că dozele mari administrate intravenos de prednisolon, urmate de administrarea orală de prednison au grăbit recuperarea vizuală, dar după 6 luni sau 1 an nu au afectat impactul, comparativ cu placebo. Tratamentul doar cu prednison oral nu a îmbunătățit rezultatul și a manifestat o rată crescută de recidivă a nevritei optice. Cei mai mulți pacienți și-au revenit complet sau aproape complet la un an după episodul de nevrită optică.<sup>20,21</sup>



Tratamentul tipic în caz de recidivă se face cu steroizi în doză mare, oral sau intravenos. Alegerea steroizilor (de obicei metilprednisolon) și modul de administrare variază de la un centru de tratament al SM la altul.

Nu există dovezi clare privind momentul optim de administrare a steroizilor când pacientul suferă o recădere. Totuși, de obicei sunt administrați relativ devreme în cursul unui episod de recădere. Uneori doza poate fi redusă treptat pe parcursul a câteva zile.

Pentru unii pacienți, recăderea este atât de dizabilantă încât necesită internare și îngrijiri intensive<sup>12</sup>; alții pot fi tratați acasă sau pot primi tratament ambulatoriu.

Unele cercetări arată că refacerea după o recădere este îmbunătățită dacă pacientul beneficiază și de tratament de recuperare, nu doar de steroizi.<sup>22</sup> Recuperarea poate să combine mai multe metode de gestionare a SM, inclusiv fizioterapie, terapie ocupațională, sfaturi privind dieta și servicii ocupaționale. Recăderile pot să ducă și la schimbări în terapie, de pildă modificări ale TMB.

#### *Efectele adverse ale terapiei cu steroizi*

Nu toți pacienții manifestă efecte secundare atunci când primesc tratament cu steroizi în cursul unei recidive. Totuși, într-un studiu realizat pe 55 de pacienți care au primit steroizi în doză mare, 53% s-au confruntat cu reacții adverse.<sup>23</sup>

Printre reacțiile adverse ale terapiei cu steroizi se numără:

- Balonare și alte efecte asupra tractului gastrointestinal
- Insomnie / modificări ale tiparului de somn
- Dispoziție alterată / frică, manie, depresie
- Tonus general scăzut
- Gust metalic în gură (mai ales în timpul și după administrarea perfuziilor)
- Confuzie
- Retenție de fluide

Alte efecte secundare mai puțin frecvente:

- Hiperglicemie
- Acnee
- Înroșire temporară a feței
- Infecții urogenitale



- Creșterea tensiunii arteriale
- Edeme ale gleznelor și creștere în greutate
- Infecții

Pot apărea și efecte pe termen lung asupra densității osoase, dar aceasta este mai puțin îngrijorătoare în cazul terapiei pe termen scurt.<sup>24</sup> Pentru unii pacienți cu SM (de pildă cei cu diabet de tip I, infecții cronice precum tuberculoza, hipertensiune arterială severă sau care au avut episoade de psihoză sau manie), steroizii în doză mare sunt contraindicați. În aceste cazuri se recomandă alte strategii de gestionare a puseului.

Chiar dacă terapia cu corticosteroizi este folosită frecvent pentru tratamentul recăderilor, există relativ puține studii privind eficiența generală a acestei abordări și modul în care este percepută de pacienți. Un sondaj recent efectuat în rândul a 4500 de pacienți cu SM arată că pacienții care primesc tratament pentru recăderi au rezultate mai bune decât cei care sunt doar monitorizați. Totuși, 34% dintre pacienți simt că în urma tratamentului cu corticosteroizi simptomele lor s-au agravat față de momentul de dinainte de recidivă și că tratamentul nu a avut niciun efect sau a dus la înrăutățirea simptomelor.<sup>25</sup>

### *Plasmafereza*

Printre tratamentele folosite mai puțin frecvent se numără plasmafereza. Plasmafereza, cunoscută și sub numele de schimb plasmatic terapeutic, este o procedură care presupune separarea sângelui, înlocuirea plasmei (de regulă cu plasmă primită de la un donator sau cu soluție de albumină), și înapoierea celorlalte componente, în primul rând globulele roșii, pacientului. Este o soluție rezervată pentru pacienții care nu se refac complet cu alte tratamente. Recomandările revizuite recent ale Academiei Americane de Neurologie spun că plasmafereza este cel mai probabil eficientă ca terapie complementară și posibil eficientă în cazul agravărilor ce nu răspund la doze mari de corticosteroizi.<sup>26</sup>

### **2.4.6 Rolul asistentului medical implicat în SM**

Pacienții pot să fie siguri că primesc tratamentul adecvat specificului individual al bolii lor doar dacă recăderile sunt raportate corect, înregistrate și evaluate. Asistenții care se ocupă de SM sunt din ce în ce mai activi în îngrijirea în caz de recădere și în Marea Britanie se dezvoltă un serviciu pentru gestionarea recăderilor coordonat de asistenți. Acest proces a avansat odată ce steroizii administrați oral (care pot fi prescriși și de asistenții specializați în SM în Marea Britanie) au început să fie percepuți ca fiind la fel de eficienți ca metiprednisolonul administrat intravenos și s-a observat că pacienții respectă tratamentul corect în proporție mare.<sup>27</sup> Lipsesc totuși cercetările primare care să susțină sau să respingă observațiile despre rolul asistenților în gestionarea puseelor.

Parte din rolul asistenților este identificarea corectă a recăderilor, evaluarea acestora și aplicarea intervenției potrivite.<sup>28</sup> Pentru a face acest lucru cel mai eficient, este nevoie ca asistenții să înțeleagă exact definiția unui puseu; aceasta se referă nu doar la evenimente observate obiectiv, ci și la incidentele relatate de pacienți. Dacă pacientul declară că o recădere este dizabilantă și explică în ce fel anume, asistenții trebuie să includă aceste informații în elaborarea unui plan de management al puseului.

Este esențial ca asistenții specializați în SM să poată comunica eficient cu pacientul pentru a construi un istoric clinic de încredere al recăderilor,<sup>29</sup> mai ales dacă pacientul prezintă disfuncții cognitive sau depresie, caz în care asistentul va trebui să petreacă perioade lungi de timp reconstruind istoricul simptomelor și asigurându-se că pacientul se concentrează asupra evaluării necesare. Pentru că nu există cercetări care să ghideze munca asistenților, aspectele practice cruciale pentru managementul recăderilor sunt construite pe baza consensului grupurilor de experți, precum Perrin Ross *et al* (2012), care au elaborat „Chestionarul de evaluare a recidivei în scleroza multiplă (ERSM)”, instrument recunoscut pe scară din ce în ce mai largă.<sup>10</sup>

Un rol cheie al asistenților în gestionarea recăderilor este să educe pacienții în ceea ce privește posibilele efecte secundare ale terapiei cu steroizi. Asistentul trebuie de asemenea să fie pregătit să gestioneze

efectele secundare în cazul în care apar. El joacă un rol important în a explica de ce uneori e recomandat ca steroizii să **nu** fie folosiți, chiar dacă pacientul crede că are o recădere. Asistentul trebuie să îl informeze pe pacient că, indiferent dacă primește steroizi sau nu, rezultatul va fi același. Trebuie de asemenea să fie conștient și atent la efectul psihologic al durerii, pierderii și anxietății recurente, precum și la povara socio-economică a recăderii.



Un rol important al asistentului în managementul puseului este să îi educe pe pacienți în ceea ce privește posibilele efecte secundare ale terapiei cu steroizi.



## 2.5 Rezumat

- Gestionarea recidivelor acute se centrează pe inițierea unei terapii care să rezolve simptomele în funcție de necesitate.
- Acest proces poate include gestionarea simptomelor sau, în cazul recăderilor acute/agravărilor, terapia cu doze mari de steroizi (intravenos sau oral).



### **Teme de învățare reflexivă:**

Cum v-ați asigura că pacienții (inclusiv cei tratați ambulatoriu) care suferă o recidivă au parte de sprijin adecvat pe lângă terapia cu steroizi?

---

---

---

Recăderile succesive pot inaugura un ciclu recurent de doliu, pierdere și anxietate; cum ați susține un pacient care se confruntă cu astfel de sentimente?

---

---

---



### 3 Prevenirea recăderilor și a progresiei bolii: TMB

#### 3.1 Obiective de învățare



În această secțiune vom discuta principiile terapilor de modificare a evoluției bolii (TMB), terapiile disponibile privite în termeni de siguranță/tolerabilitate și eficiență, precum și rolul asistentului în timpul terapiei și după terapie.

După parcurgerea acestei secțiuni, veți fi capabili în mai mare măsură să:

- Rezumați TMB folosite cel mai frecvent pentru persoanele cu SM
- Faceți diferența între imunomodulatoare și imunosupresoare
- Explicați riscurile și avantajele terapiei
- Explorați rolul asistentului în a încuraja concordanța/aderența
- Rezumați efectele secundare ale terapiei.

#### 3.2 Tipuri de TMB: Imunosupresoare și imunomodulatoare

Așa cum am văzut în Modulul 1: *Înțelegerea sclerozei multiple*, SM este o boală complexă. Totuși, terapiile de modificare a bolii (TMB) sunt în acest moment elementul central în gestionarea pacienților cu SMRR, marea majoritate a cărora beneficiază de o TMB. Interferon  $\beta$ -1a subcutanat și glatiramer acetat sunt TMB prescrise cel mai frecvent. Caracteristicile care influențează în cea mai mare măsură alegerea unei anumite TMB sunt, în ordinea importanței stabilite de neurologi, eficacitatea, riscul scăzut, tolerabilitatea, preferința pacientului și gradul de conveniență.<sup>30</sup>

Accesibilitatea tot mai mare a TMB are două efecte majore. În primul rând, se dă o importanță mai mare apariției unei recăderi, atât înainte, cât și după începerea unei terapii primare, dată fiind posibilitatea de extindere a tratamentului. În al doilea rând, a devenit posibilă o politică a toleranței zero față de recăderi, care a dus la conceptul de „fără semne de activitate a bolii” (NEDA – *No Evidence of Disease Activity*), care este definit drept absență următoarelor: recăderi, progresie susținută a dizabilităților, noi leziuni vizibile la RMN. Între neurologi opiniile sunt împărțite în ceea ce privește NEDA și ca atare gradul de toleranță în fața activității inflamatorii în desfășurare variază de la țară la țară.

Deși cei mai mulți pacienți cu SM vor avea nevoie de tratamentul unor simptome preexistente sau abia apărute (a se vedea secțiunea *Gestionarea simptomelor*), TMB sunt folosite pentru a reduce proporția recăderilor și a dizabilităților cumulative în SM. În plus, TMB pot fi de ajutor în cazul unor pacienți cu SMSP și cu recăderi care se suprapun (de ex. IFN $\beta$ -1b) sau cu SMSP sau scleroză multiplă progresivă cu recăderi (SMPR) cu deteriorare rapidă (de ex. mitoxantrone).



**TMB sunt folosite pentru a reduce proporția recidivelor și a dizabilităților cumulative în SM.**

Datele disponibile în acest moment arată că intervenția rapidă, de pildă cu interferon beta sau glatiramer în cazul pacienților cu SCI, poate întârzia instalarea diagnosticului de certitudine de SM.<sup>31,32</sup>

Tratamentele folosite sunt administrate parenteral; pacientul le poate autoadministra (de ex. interferon beta, glatiramer acetat) sau îi pot fi administrate de personalul medical (de ex. natalizumab). O parte din terapiile mai noi, precum fingolimod, teriflunomide și dimethyl fumarate se administrează oral.

TMB timpurii au cuprins imunosupresoare convenționale care reduc activitatea sistemului imunitar și deci reduc efectele mediate autoimun ce stau la baza patogenezei SM.

Dar astfel de terapii reduc și capacitatea sistemului imunitar de a reacționa la antigeni străini. Acest lucru poate duce la un risc crescut de infecții și posibil probleme maligne.<sup>33</sup>



Imunosupresoarele reduc activitatea sistemului imunitar, reducând astfel efectele mediate autoimun ce stau la baza patogenezei SM.

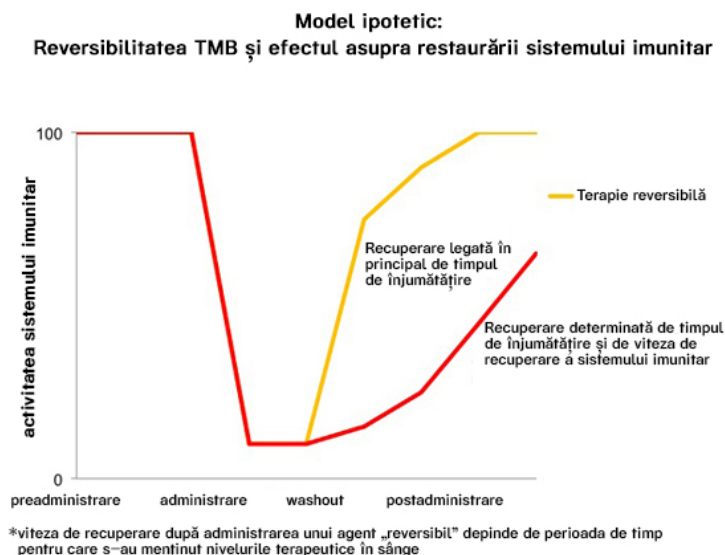
Deși evaluarea unor terapii pentru SM cu imunosupresoarele convenționale este continuată, iar mitoxantrona (secțiunea 3.9) are efecte de suprimare a imunității, atenția s-a mutat asupra imunomodulatorilor ca TMB. Imunomodulatorii acționează suprimând anumite etape ale răspunsului autoimun și în mod ideal permit sistemului imunitar să acționeze împotriva antigenilor străini.



Imunomodulatorii acționează suprimând anumite etape ale răspunsului autoimun și permit sistemului imunitar să acționeze împotriva antigenilor străini.

Terapiile de modificare a bolii aprobate în acest moment includ interferon beta, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate și natalizumab, precum și terapiile mai noi fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate și alemtuzumab.

Alt concept important este acela de reversibilitate a efectului TMB. Multe imunomodulatoare acționează doar atâta timp cât medicamentul este prezent în organism; odată ce TMB este întreruptă și nivelurile scad sub cele active, se pierd și efectele asupra sistemului imunitar. Prin comparație, în cazul terapiilor cu efect ireversibil (de pildă terapia imunosupresivă care inhibă sinteza limfocitelor), e nevoie nu doar ca gradul de concentrație a medicamentului să scadă sub nivelurile terapeutice, ci și ca sistemul imunitar să fie restaurat (în exemplul de mai sus, prin producerea de noi limfocite) (Figura 1).



**Figura 1: Model ipotetic de restaurare a sistemului imunitar: Importanța reversibilității**

În cazul acelor TMB care sunt ireversibile, este necesar să așteptăm nu doar ca nivelurile medicamentului să fie sub-terapeutice, ci și ca sistemul imunitar să se reconstituie natural (de ex. prin producerea de noi celule imunitare). Pentru TMB reversibile, efectele dispar odată ce medicamentul este eliminat (Figura 1). Tabelul 1 sintetizează recomandările actuale pentru trecerea la sau de la o formă de TMB la alta (pe baza clasificărilor EMEA); companiile farmaceutice pot oferi informații și sfaturi suplimentare. În plus, centrele de tratament pot avea propriile protocoale de tratament. Acest fapt poate influența recomandările pentru pacienți când trec de la o TMB la alta.

| Produsul          | Pentru a trece „la”   | Pentru a trece „de la”  | Bibliografie   |
|-------------------|---|---|--|
| Interferon beta   | Nu există recomandări specifice   | Nu este niciun protocol consacrat și de obicei nu se consideră că este necesară o pauză de la medicamente în trecerea de la un alt agent, decât în caz de reacții adverse ce pot fi agravate de un tratament nou (de ex. neutropenia) | SmPC pentru Gilenya și Tysabri <sup>34,35</sup><br><br>Comunicare personală – Biogen Idec UK |
| Glatiramer acetat | Nu există recomandări specifice   | Nu este niciun protocol consacrat și de obicei nu se consideră că este necesar în trecerea de la un alt agent decât în caz de reacții adverse ce pot fi agravate de un tratament nou (de ex. neutropenia)                             |  |
| Fingolimod        | Pacienții pot trece direct de la IFND sau GA cu condiția să nu fie semne de anomalii relevante legate de tratament (de ex. neutropenia).<br>Din cauza duratei lungi a jumătății intervalului de administrare pentru natalizumab și a riscului de efecte imune concomitente pentru până la 2-3 luni după întreruperea natalizumab, e nevoie de precauție după renunțarea la natalizumab.<br>Precauție în trecerea de la medicamente imunosupresoare pentru a evita efecte de suspendare a imunității | După întreruperea fingolimod este nevoie de un interval de 2 luni fără terapie înainte de a începe altă terapie. Numărul limfocitelor revine treptat la normal într-o perioadă de 1-2 luni de la întreruperea terapiei.               | SmPC <sup>34</sup>   |

|             |   |   |                    |
|-------------|---|---|--------------------|
| Natalizumab | <p>Pacienții pot trece de la IFNDD sau GA dacă nu există semne de anomalii relevante legate de tratament (de ex. neutropenia).</p> <p>Trebuie confirmată absența imunosupresiei la pacienții care au primit imunosupresoare cu efect prelungit (de exemplu mitoxantrona sau azathioprina)</p> | <p>Durata efectului (de ex. număr crescut de limfocite în sânge) persistă până la 12 săptămâni după ultima doză.</p> <p>Deși utilizarea combinată a natalizumab cu IFNb și GA nu ridică probleme deosebite privind siguranța, utilizarea unui imunosupresor în această perioadă de washout trebuie efectuată cu prudență, datorită riscului de efecte adverse aditive</p> | SmPC <sup>35</sup> |
|-------------|---|---|--------------------|

**Tabelul 1: Protocoale propuse pentru a trece la și de la TMB aprobate (pe baza clasificărilor EMEA dacă nu sunt alte precizări; anumite centre de tratament pot elabora propriile recomandări)**

Pacienții cu SM activă care trec la fingolimod sau natalizumab de la alte TMB au șanse să beneficieze de reduceri în utilizarea resurselor medicale. Dintre pacienții care au trecut la fingolimod, 68% nu au mai avut recăderi, comparativ cu 69% dintre pacienții care au trecut la natalizumab. Cohortele testate au înregistrat rate similare de spitalizare și utilizare a corticosteroizilor, ambele semnificativ în scădere în comparație cu anul anterior schimbării terapiei ( $p < 0.01$ ).<sup>36</sup>

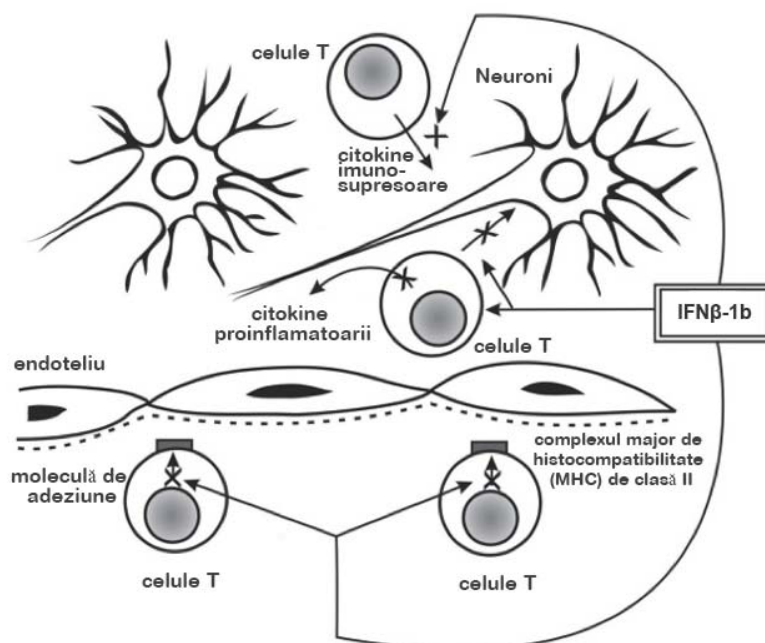
### 3.3 Mecanismul de acțiune al TMB

Dacă înțelegem mecanismul de acțiune al TMB, putem să înțelegem și posibilele lor efecte. Terapiile pentru SM au moduri diferite de acțiune (rezumate în Tabelul 2).

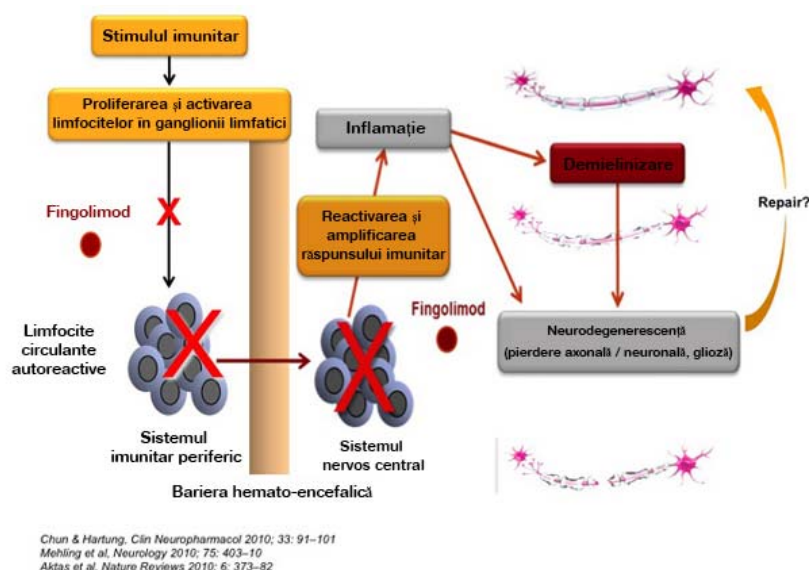
| Terapia                                | Imunomodulator sau imunosupresor | Mecanismul de acțiune descris  |
|--|----------------------------------|--|
| Interferon beta (1a and 1b) (figura 2) | Imunomodulator                   | <p>Interferon de tip I cu caracteristici antivirale și antiinflamatorii.</p> <p>Inhibă activarea celulelor T și reduce permeabilitatea barierei hemato-encefalice în fața celulelor inflamatoare<sup>37</sup>.</p> |
| Glatiramer acetat                      | Imunomodulator                   | <p>Mută limfocitele Th de la fenotipul predominant Th1 spre o predominanță a fenotipului Th2.</p> <p>Modifică semnalele prin receptorul celulelor T.<sup>38</sup></p>  |

|                          |                        |  |
|--------------------------|------------------------|--|
| Fingolimod<br>(figura 3) | Imunosupresor selectiv | <p>Inhibă migrarea celulelor imune interacționând cu receptorii sphingosine 1-phosphate (S1P). S1P se leagă de receptorii S1P în limfocite, semnalizându-le să iasă din ganglioni și să intre în circulație.<sup>39</sup> S1P reglează de asemenea diverse funcții celulare, precum supraviețuirea și înmulțirea.<sup>40</sup></p> <p>Fingolimod funcționează ca antagonist al receptorului S1P, prevenind legarea S1P, prevenind ca limfocitele să migreze din ganglioni. Aceste limfocite pot totuși să <u>reacționeze la infecții sistemice</u><sup>41-44</sup></p> |
| Natalizumab              | Imunosupresor selectiv | <p>Un anticorp monoclonal pentru <math>\alpha 4\beta 1</math> integrina, o proteină care se găsește pe suprafața limfocitelor. <math>\alpha 4\beta 1</math> integrin interacționează cu molecula 1 de adeziune celulară vasculară (VCAM-1), făcând posibilă aderarea limfocitelor la endoteliul vascular.</p> <p>Natalizumab previne migrarea limfocitelor inflamatorii prin bariera hemato-encefalică în SNC. inflammatory</p>  |
| Mitoxantrone             | Imunosupresor          | Inhibă diviziunea celulelor T și a macrofagelor, blocând înmulțirea celulelor respective. Reduce citokinele proinflamatoare Th1 și împiedică prezentarea antigenelor. <sup>46</sup>  |
| Teriflunomide            | Imunomodulator         | <p>Inhibă enzima mitocondrială dihydro-orotate</p> <p>Efect citostatic asupra proliferării celulelor T și B</p> <p>Reduce producția de citokine</p> <p>Interferă cu interacțiunea dintre celulele T și celulele prezentatoare de antigene<sup>47</sup></p>   |

**Tabelul 2: Mecanismul de acțiune al TMB aprobate**



**Figura 2 – Mecanismul de acțiune al interferon beta-1b**



**Figura 3 – Interacțiunea fingolimod cu evenimentele imunologice principale în morfopatologia SM**



Cum și când ați explica unei persoane care trebuie să ia o decizie privind tratamentul riscurile și avantajele TMB?

Încerc să explic avantajele și riscurile TMB într-un moment când persoana cu scleroză multiplă poate să participe și să absoarbă informația, nu este obosită și este însoțită de o altă persoană.

Pentru a susține informațiile pe care le ofer, deseori descriu mecanismul de acțiune, folosind de exemplu un instrument oferit de compania care produce medicamentul în cauză. Cele mai multe companii au astfel de instrumente disponibile și asistentul medical poate să îl aleagă pe acela care este cel mai atrăgător pentru el/ea.

Încerc de asemenea să îi ofer persoanei cu SM materiale scrise și informații care susțin discuțiile pe care le-am avut despre TMB în cazul său, materiale pe care poate să le ducă acasă. Aceste materiale trebuie de asemenea să conțină informații despre păstrarea medicamentelor, calea și frecvența administrării, posibilele efecte secundare ale tratamentului și modul în care acestea trebuie monitorizate. Companiile oferă deseori și broșuri care pot fi puse la dispoziția pacientului.

În ce fel ați verifica măsura în care pacientul a înțeles informațiile și capacitatea sa de a lua o decizie împreună în ceea ce privește tratamentul?

Asistentul medical implicat în SM trebuie să se asigure că persoana cu SM înțelege informațiile oferite și este deplin conștientă de reacțiile adverse și ce trebuie să facă în caz că apar astfel de reacții. E întotdeauna util să fie încă o persoană prezentă la consultații / sesiunile de informare. Ritmul și momentul oferirii informațiilor este foarte important – încercați să nu copleșiți persoana cu prea multă informație, pentru ca aceasta să poată să proceseze și să înțeleagă ce i se spune. Asistentul poate verifica dacă persoana înțelege cerându-i pacientului să repete informațiile furnizate. Asistentul poate verifica înțelegerea și la întâlnirea următoare. Astfel pacientul cu SM poate citi broșurile, digera informația și lua o decizie informată în ceea ce privește tratamentul.

Se află de asemenea în curs de cercetare o serie de terapii investigaționale cu mecanisme inovatoare de acțiune.

#### Terapii investigaționale

| Terapia            | Mecanismul de acțiune descris  |
|--------------------|--|
| <b>Daclizumab</b>  | Blochează domeniul de legare al IL-2 la nivelul lanțului alpha (CD25) al receptorului IL<br><br>Receptorul IL-2 este implicat în activarea celulelor T   |
| <b>Laquinimod</b>  | E posibil să moduleze echilibrul celulelor T-helper (Th) de tip 1 și 2 și să inducă factorul transformator de creștere b<br><br>Poate cauza o desensibilizare a complexului major de histocompatibilitate II, a chemokinelor din celulele T, a celulelor mononucleare din sângele periferic și o reducere a reacțiilor celulelor TH17<br><br>Reducerea monocitelor periferice <sup>54</sup>            |
| <b>Rituximab</b>   | Anticorp monoclonal care țintește și golește selectiv CD20, un antigen prezent pe celulele pre-B și pe celulele B mature, dar nu și pe celulele plasmatiche care produc anticorpi sau celulele stem din măduva osoasă.<br><br>Reduce circulația celulelor B <sup>48</sup>  |
| <b>Siponimod</b>   | Modulator oral, selectiv al receptorului sphingosine 1-phosphate (S1P) subtipurile 1 și 5 (S1P1, 5R modulator) cu timp de înjumătățire scurt, ce duce la eliminare rapidă (6 zile). Timpul de înjumătățire scurt permite o refacere rapidă a numărului de limfocite după terminarea tratamentului.   |
| <b>Ocrelizumab</b> | Anticorp monoclonal umanizat care atacă celulele B generatoare de CD20. S-a demonstrat că crește citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi și duce la reducerea citotoxicității dependente de complement similar cu rituximab.   |
| <b>Ofatumumab</b>  | Anticorp monoclonal umanizat de tip I (IgG1) împotriva unui determinant nou al CD20 pe limfocitele B. Se crede că mediază distrugerea celulelor B prin citotoxicitate dependentă de complement și citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi. Țintește un determinant CD20 diferit de cel atacat de rituximab, legând buclele extracelulare mici și mari de la suprafața antigenului CD20. |

**Tabelul 2s: TMB investigaționale pentru SM**



### 3.4 Rolul asistentului medical în susținerea pacienților care beneficiază de TMB: Concepte generale

#### 3.4.1 Rolul asistentului medical specializat în SM în promovarea aderenței la tratament

Dacă pacienții nu urmează terapiile de modificare a bolii (TMB) așa cum le sunt prescrise, acest fapt poate să aibă efecte asupra sănătății lor în viitor și poate să crească riscul de recăderi, ceea ce poate duce la dizabilități și la nevoi de îngrijire pe termen lung. Un studiu recent arată că aproximativ jumătate dintre pacienții cu SM își întrerupseseră TMB în interval de doi ani de la inițierea tratamentului.<sup>55</sup> În plus, un studiu din 2010 care a folosit metode obiective de măsurare a aderenței la tratament a constatat că aproximativ o cincime dintre pacienții cu SM nu își iau mai mult de 20% din dozele de medicament prescrise.<sup>56</sup> Motivele au de-a face cu evoluția imprevizibilă a bolii, cu dizabilitatea fizică, cu sentimentele de deznădejde și cu faptul că sistemul cognitiv este afectat, precum și cu faptul că TMB nu produc rezultate vizibile imediat.

Recent a avut loc o trecere de la persoana care prescrie în mod paternalist și îi cere pacientului să se conformeze și să adere la planul recomandat spre un parteneriat cu pacientul, care solicită informații pentru a lua o decizie informată dacă să înceapă un tip de tratament sau nu (concordanță). Concordanța este o înțelegere reciprocă între cadrul medical și pacient în ceea ce privește un plan de tratament și implică colaborarea activă și consensuală a pacientului cu clinicianul, precum și faptul că acesta își asumă responsabilitatea pentru propria sănătate. Pacientul informat poate să înțeleagă dacă există avantaje sau riscuri și măsura în care acestea sunt sau nu în conflict cu credințele și atitudinile sale.

Concordanța/aderența pacientului la TMB este o chestiune care trebuie abordată încă din momentul diagnosticării și apoi pe tot parcursul bolii. În plus, este vital ca acei pacienți care iau terapiile orale să nu își subestimeze boala și terapia ca rezultat al acestui fapt. Persoana cu SM trebuie să fie făcută conștientă de importanța concordanței/aderenței și trebuie „să își ia în serios” diagnosticul și TMB.



Persoana cu SM trebuie să fie capabilă să înțeleagă și să recunoască importanța aderenței la tratamentele prescrise și să aprecieze avantajele acestor tratamente.

Ca atare este important ca asistentul să fie pregătit să explice TMB pacientului; în acest proces poate fi nevoie să îi explice mecanismele de acțiune sau efectele secundare (a se vedea secțiunile următoare).

Primul stadiu pentru a ajunge la aderență este să oferim informație. Într-un studiu, mai puțin de 50% dintre pacienți s-au declarat mulțumiți de informațiile care le-au fost oferite despre efectele adverse și gestionarea tratamentului lor medicamentos.<sup>57</sup> Înainte de a începe TMB, personalul medical trebuie să îl educe pe pacient și familia acestuia în ceea ce privește cursul bolii. Informarea trebuie să sublinieze obiectivul de încetinire a progresiei dizabilității și reducerea frecvenței recăderilor și manifestărilor bolii la RMN. Dacă înțelege în detaliu procesul de desfășurare a bolii, pacientul este capabil în mai mare măsură să ia decizii în ceea ce privește tratamentul și să aibă așteptări mai realiste de la terapie.

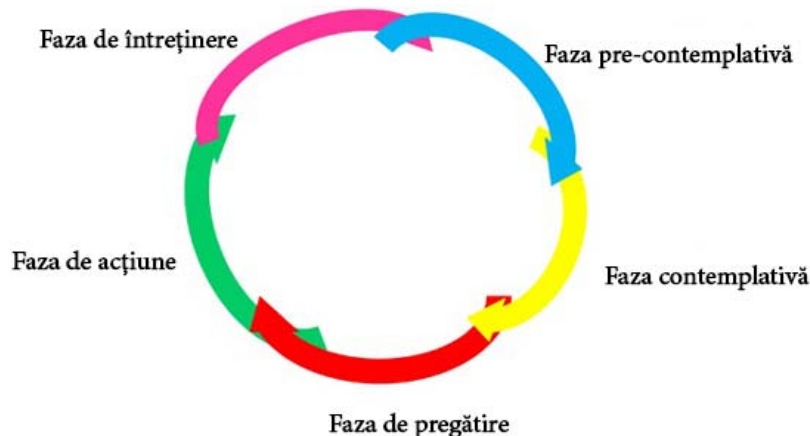
Decizia de a începe TMB trebuie să includă o discuție despre posibilitățile de tratament aprobate, căile și orarul de administrare și posibilele reacții adverse. Educația în detaliu, atât a pacientului, cât și a familiei sale, este esențială în această etapă pentru a crea așteptări realiste și pentru a discuta strategii de gestionare a bolii eficiente.<sup>58</sup>

Educarea pacienților cu SM este o strategie a asistentului medical de a facilita aderența prin oferirea de informații inteligibile despre cum sunt administrate medicamentele, precum și avantajele și potențialele efecte secundare ale tratamentului. Mulți pacienți cu boli cronice au îndoieli în ceea ce privește medicamentele, iar acest fapt poate fi și mai grav atunci când beneficiile tratamentului sunt

neclare sau nu au efect imediat.<sup>59</sup> TMB sunt prescrise pacienților cu SM cel mai adesea când sunt în remisie, asimptomatici și ambivalenți. Este important să le fie explicat clar modul de reducere a recidivelor, precum și faptul că nu există beneficii imediate, ci ele se vor vedea doar în reducerea proporției recăderilor. Dacă pacienții nu înțeleg acest lucru s-ar putea să aibă așteptări nerealiste în ceea ce privește tratamentul, să le fie greu să facă față efectelor adverse și, în consecință, să întrerupă tratamentul.

Munschauer și Weinstock-Guttman<sup>60</sup> propun folosirea unui model de schimbare trans-teoretic pentru a încuraja continuarea folosirii TMB. Modelul se bazează pe ideea că atitudinile și credințele unui individ sunt dinamice, iar concordanța față de tratament se poate schimba în orice moment (figura 4). Asistentul poate interveni în oricare dintre fazele următoare, oferindu-i pacientului informații specifice adecvate atitudinii sale:

- **Faza pre-contemplativă:** Asistentul oferă informații pentru a-l ajuta pe pacient să ajungă să înțeleagă boala, îl încurajează să discute despre orice bariere educaționale sau personale ce pot sta în calea tratamentului.
- **Faza contemplativă:** Pe parcursul acestei faze asistentul oferă informații care îl ajută pe pacient să descrie procesul TMB, precum și potențialele avantaje și efecte secundare.
- **Faza de pregătire:** Asistentul poate evalua nevoile personale de învățare ale individului și poate planifica sesiuni de predare individuale cu ajutorul materialelor didactice.
- **Faza de acțiune:** Asistentul va trebui să îl supravegheze pe pacient la intervale regulate, lunar sau mai des dacă este cazul în primele 3-6 luni, pentru a evalua cum face față pacientul, pentru a monitoriza orice efecte secundare, pentru a verifica tehnica de administrare a injecțiilor
- **Faza de întreținere:** Pacientul manifestă concordanță în tratament la consultațiile de control regulate din primele 3-6 luni. Aici, asistentul poate evalua orice probleme ale individului care, nedepistate, pot duce la întreruperea tratamentului.



**Figura 4 – Un model de schimbare trans-teoretic care poate ajuta la obținerea concordanței pacientului<sup>60</sup>**

În anumite momente, pacientul poate fi descurajat de tratamentul cu TMB dintr-o serie de motive, precum reacții dermatologice localizate sau simptome recurente pseudo-gripale. Este important ca asistentul să ofere sprijin în aceste momente și să încurajeze pacienții să continue tratamentul. Persoanele cu auto-eficiență scăzută vor avea de câștigat din această abordare; acestea pot fi încurajate să țină un jurnal zilnic care va fi discutat la fiecare întâlnire. Dacă subliniază orice efecte secundare sau probleme, acest fapt le poate da o senzație de angajament și de deținere a controlului. Senzația că își controlează medicamentele contribuie și ea la confortul pacientului și la obținerea concordanței.

Asistentul specializat în SM joacă un rol important în sprijinirea persoanelor cu SM pentru ca ei să urmeze TMB așa cum le este prescrisă. Acest sprijin poate consta în a-i învăța să își administreze singuri injecțiile și a le oferi sfaturi proactive și sprijin dacă apar efecte secundare. Asistentul petrece timp cu pacientul pentru a-i arăta și a-l învăța tehnica de administrare a injecțiilor subcutanat și intramuscular; un studiu arată că asistentul poate petrece până la cinci ore învățându-l pe individ tehnicile de autoadministrare a injecțiilor și gestionarea efectelor secundare, acasă sau la cabinet.<sup>61</sup> Acest proces îl ajută pe pacient să se familiarizeze cu procedurile într-un mediu relaxat și să exerseze tehnicile. De asemenea, îi permite asistentului să observe dacă pacientul manifestă dexteritate sau dacă are probleme cognitive care pot să aibă efecte asupra aderenței și autogestionării tratamentului. Asistentul joacă un rol important și în a-l ajuta pe pacient să mențină aderența la tratament, indiferent dacă acesta este administrat oral sau prin injecții, prin strategii de monitorizare.

Un audit recent desfășurat în Marea Britanie și Irlanda cu privire la aderența la injecțiile subcutanate cu interferon beta-1a folosind mecanismul pentru injecții RebiSmart® a dus la constatarea că aderența medie pe o durată de 24 de luni a fost 95%. Această aderență mare poate fi atribuită în parte sprijinului calificat de care au beneficiat pacienții și contactului constant cu programul de sprijin al pacienților MySupport<sup>62</sup> (un program finanțat de industria farmaceutică care oferă sprijin pacienților cu SM cărora le-a fost prescris IFN β-1a SC), precum și motivației pacienților care au perseverat și și-au luat tratamentul timp de doi ani sau mai mult.<sup>63</sup> Un program de sprijin personalizat, care alocă un asistent fiecărui pacient, precum și materiale informative poate crește șansele pacienților cu SM de a continua să își ia tratamentul.



### În ce fel poate fi promovată aderența la tratament?

Pentru a promova aderența, un bun punct de pornire este educarea persoanelor cu SM în ceea ce privește necesitatea terapiei și adoptarea unor așteptări realiste. Dacă se oferă consiliere adecvată înainte de începerea terapiei, pot fi prevenite o serie de probleme ulterioare legate de aderență.

Persoanele cu SM trebuie să știe că preparatele disponibile reduc frecvența recăderilor și, chiar dacă nu vindecă SM, pot să ajute la menținerea funcțiilor și a calității vieții prin reducerea recăderilor și întârzierea avansării bolii.

Mai mult decât atât, persoanele cu SM care se află în remisie trebuie să înțeleagă că, chiar dacă nu au recăderi sau semne de avansare a bolii, boala poate să fie activă la un nivel care nu este perceptibil clinic și ca atare continuarea terapiei e necesară pentru a ajuta la gestionarea bolii.

Faptul că pacienții învață tehnica de administrare a injecțiilor și învață să aibă așteptări realiste de la terapie și de la SM în general este o strategie crucială pentru menținerea aderenței la tratament și trebuie să fie un proces continuu.

În plus, valoarea schemei de tratament și importanța aderenței la acesta trebuie să fie consolidate continuu. O altă strategie importantă este implicarea familiei și a prietenilor pentru ca aceștia să poată oferi sprijin persoanei cu SM.

Atunci când promovează aderența la tratament, asistentul trebuie să fie conștient de următoarele aspecte:

Principalele două motive pentru care persoanele cu SM întrerup tratamentul sunt reacțiile adverse și lipsa de eficiență. Dintre acestea, reacțiile adverse îl determină pe pacient să întrerupă tratamentul mai degrabă decât lipsa de eficiență. Nu s-a identificat niciun indicator specific și fiabil care să arate dacă TMB funcționează în mod optim pentru o persoană cu SM.

Unii pacienți presupun că tratamentul lor nu funcționează atunci când simptomele curente nu se diminuează odată cu injecțiile TMB sau le apar simptome noi. Această lipsă de eficiență percepută poate fi rezultatul unor așteptări nerealiste de la tratament.

### **3.4.2 Rolul asistentului în gestionarea efectelor secundare ale tratamentului**

Efectele secundare ale SM pot influența aderența la tratamentele prescrise atunci când pacienții nu sunt conștienți de posibilele reacții adverse și nu știu cum să le gestioneze. Asistenții se află pe o poziție strategică de a-i educa pe pacienți cu privire la posibilele efecte secundare, pentru a le preveni și a le minimiza. Deseori pacienții ezită să înceapă TMB pentru că se tem că reacțiile adverse vor avea efect asupra vieții lor de zi cu zi. Adesea, primul pas în a-i convinge pe pacienți să înceapă tratamentul este ca aceștia să fie informați despre multitudinea modalităților de gestionare a efectelor secundare.

Asistentul trebuie să se asigure că persoana cu SM este pe deplin conștientă de toate efectele secundare posibile ale medicamentelor și știe ce să facă în caz că se confruntă cu oricare dintre acestea. Cele mai frecvente reacții adverse pentru terapia cu IFN $\beta$  sunt reacțiile cutanate în locul injecției și simptomele similare cu ale gripei. Reacțiile adverse mai puțin frecvente sunt boli ale sângelui, depresie, hipertensiune, greață și vărsături, creșterea nivelului enzimelor hepatice, reacții cutanate și spasme musculare. Alte efecte secundare apar mult mai rar și, date fiind variațiile între diferitele forme de TMB, trebuie verificate întotdeauna informațiile despre fiecare medicament.

Cele mai frecvente reacții adverse ale tratamentului cu glatiramer acetat sunt durerea și reacțiile la locul injecției și ceea ce este deseori descris drept „sindromul post-injecție”, care constă în dureri în piept, palpitații și anxietate. Alte efecte sunt înroșirea, constricția gâtului și urticaria. Aceste simptome sunt de regulă trecătoare și nu necesită tratament specific.<sup>64,65</sup> Este important ca asistentul să îl învețe pe pacient și pe cei care sprijină pacientul despre aceste reacții posibile. Pacientul trebuie să încerce să se relaxeze, să respire adânc și să aștepte ca reacțiile să treacă, de regulă cam 15 minute.

Cele mai frecvente reacții adverse descrise pentru tratamentul cu fingolimod sunt durerile de cap, gripa, diareea, durerile de spate, creșterea nivelului transaminazelor în ficat și tusea; pentru teriflunomide efectele adverse sunt creșterea ALT, alopecia, diareea, gripa, greața și parestezia; pentru dimethyl fumarate reacțiile adverse sunt înroșirea, durerea abdominală, diareea și greața.

#### **3.4.2.1 Reacțiile la locul administrării injecției**

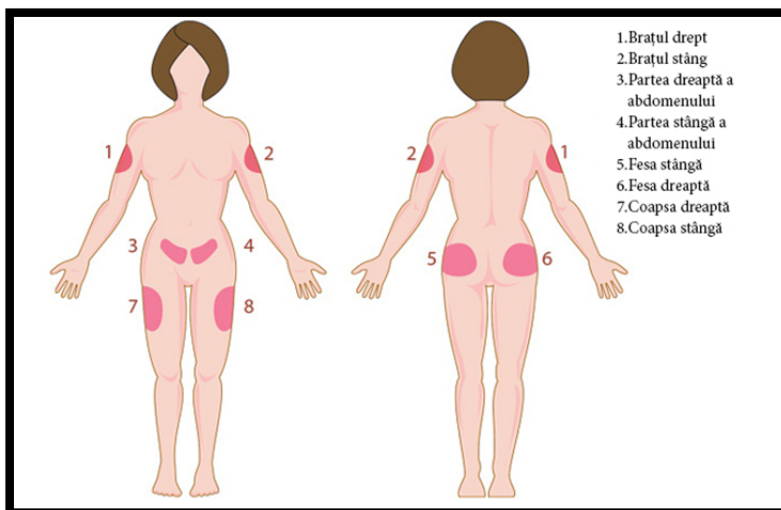
Reacțiile la locul administrării injecției sunt înroșirea, umflarea, învinețirea, înțepăturile și durerea. O cauză frecventă pentru aceste reacții este faptul că nu se folosește un ac uscat pentru injecție. Chiar și o cantitate mică de medicament care picură din vârful acului poate să irite pielea foarte tare în timp ce restul acului pătrunde în piele. Introducerea tehnologiilor de autoinjectare a făcut injecțiile subcutanate mai ușor de administrat, ceea ce a dus la creșterea satisfacției pacienților.<sup>66</sup> Pacienții trebuie totuși să fie instruiți despre tehnicile corecte de injectare și despre strategiile de a minimiza reacțiile la locul injecției. Schimbarea regulată a locului injecției, aducerea medicamentului la temperatura camerei, răcirea sau încălzirea locului administrării înainte de injecție sunt tehnici folosite cu succes pentru a reduce sau a preveni reacțiile la locul injecției.<sup>64,65</sup> Se pot folosi și anestezice locale pentru a preveni durerea la locul injecției.<sup>67</sup>

#### **3.4.2.2 Gestionarea durerii și a reacțiilor cutanate**

Durerea, sub forma sensibilității la atingere, poate apărea imediat după injecție și/sau la 24-48 de ore după injecție. Există și cazuri de dureri musculare după injecțiile cu IFN $\beta$ -1a și 1b.

Glatiramer acetat și IFN $\beta$  cauzează uneori o senzație de înțepătură trecătoare care duce rareori la întreruperea tratamentului. Glatiramer poate cauza înroșire localizată, mâncărimi sau inflamare. Unele persoane au descris suprafețe întărite sub piele și durere, dar acestea sunt de obicei reacții ușoare, care se diminuează cu timpul. Asistentul are la dispoziție o serie de acțiuni pentru a gestiona aceste efecte. Trebuie să îl sfătuiască pe pacientul cu SM să:

1. Se asigure că folosește o tehnică de administrare a injecției corectă
2. Se asigure că schimbă locul injecției și nu folosește același loc vreme de cel puțin șapte zile (figura 5)
3. Aplice gheață înainte și după injecție, dar să nu facă injecția cu soluție foarte rece, ci să aștepte ca aceasta să ajungă la temperatura camerei
4. Maseze cu blândețe locul injecției pentru a dispersa soluția – dar să nu frece
5. Injecteze doar în țesut sănătos, iar după aproximativ două ore să verifice dacă apare înroșire, sensibilitate sau umflarea zonei
6. Folosească pe cât posibil adaptoare pentru fiole
7. Evite expunerea locului injecției la lumină solară excesivă sau la raze ultraviolete
8. Folosească paracetamol sau ibuprofen, cu acordul medicului



**Figura 5 – Locuri de administrare a injecției**

Necrozarea (distrugerea țesutului) la locul injecției este o reacție cutanată rară, dar care, dacă este ignorată, poate duce la complicații precum infecție și pierdere de țesuturi. În aceste cazuri trebuie inițiate tratamente locale adecvate, ținându-se cont de numărul globulelor albe, starea răni și prezența sau absența infecției. Dacă zona este infectată ar putea fi necesară administrarea de antibiotice. Dacă aceste tratamente nu funcționează și necroza locului injecției persistă, poate fi necesar ca tratamentul să fie întrerupt sau schimbat.



**Ce trebuie să știe o persoană cu SM care învață să își autoadministreze injecțiile – tehnici de administrare, sfaturi pentru minimizarea infecțiilor, rotația locurilor etc.?**

Aderența la orice terapie SM este o chestiune de care trebuie să ținem cont de la momentul diagnosticării și pe tot parcursul bolii. Persoanele cu SM cărora li se cere să își facă singure injecțiile resimt frecvent frică, evitare, anxietate, reacții autonome și dezgust. Unele persoane cu SM evită autoinjectarea și se bazează pe un membru al familiei să le administreze injecția. Faptul că pacientul

depinde de o altă persoană pentru a primi injecția poate fi o barieră în calea aderenței la tratament, pentru că afectează independența persoanei și crește probabilitatea ca o injecție să nu fie administrată dacă membrul familiei care face injecțiile nu e disponibil.

Eu încerc să ofer tot timpul informații scrise și/sau un DVD cu informații despre tehnica de injectare, rotația locurilor de administrare a injecției și problemele cutanate care pot să apară, precum și modul în care acestea pot fi gestionate. Este de asemenea important să ținem cont de faptul că abilitatea de învățare este legată de procesele cognitive și de procesare a informației.

- Cum poate asistentul să îl învețe pe pacient?

Modul de a-l învăța pe un pacient cu SM să se autoinjecteze se bazează pe abordări individuale și nestructurate. E important să alegeți modul de învățare potrivit fiecărei persoane și să aveți o relație empatică cu persoana cu SM. Dacă pacientul cu SM este motivat, interesat și s-a familiarizat cu materialele înainte să se întâlnească cu asistentul, acesta este un punct de pornire foarte bun.

Pe cât posibil, mergeți la pacient acasă – acesta este un mediu sigur pentru persoana cu SM. Astfel nu sunteți distras de alte sarcini pe care s-ar putea să le aveți de îndeplinit. Nu sunteți nici în criză de timp și nerăbdători. Dacă pacientul are un/o partener(ă), încercați să faceți astfel ca acea persoană să fie de față; două persoane aud și văd mai multe decât una singură.

Încercați să fiți prezent cel puțin la primele două autoadministrări ale injecțiilor. Întrebați apoi dacă persoana cu SM se simte confortabil să își administreze injecția singur(ă). Programați o consultație telefonică pentru săptămâna în curs și apoi pentru 2, 4 și 6 săptămâni mai târziu.

### **3.4.2.3 Gestionarea simptomelor pseudogripale**

Simptomele asemănătoare cu gripa apar la multe persoane la 2-6 ore după injecție. Printre simptome se numără mialgia, cefaleea, greața, frisoanele, epuizarea și febra. Simptomele trec de obicei după 24 de ore, dar pot uneori să persiste până la trei sau chiar șase luni. Atunci când se începe tratamentul, poate fi de ajutor să stabiliți un program de titrare în caz că apar aceste simptome. Pentru mulți pacienți, dacă încep cu o doză mică și titrează doza crescând-o încet, pot să controleze efectele secundare și simptomele asemănătoare cu gripa deseori dispar.<sup>51</sup> Folosirea analgezicelor în caz de nevoie trebuie discutată cu medicul și, dacă sunt folosite, trebuie ajustat momentul în care sunt luate în așa fel încât efectele lor să se facă simțite la maximum în momentul injecției. În plus, momentul administrării injecției trebuie stabilit astfel încât efectele secundare să apară în timpul somnului. Printre celelalte măsuri care pot fi luate în considerare se numără formula medicamentului, temperatura soluției (cât mai aproape de temperatura corpului la momentul administrării), hidratarea adecvată și o dietă hrănitoare.<sup>68</sup> Aderența la tratament poate crește dacă îl ajutăm pe pacient să includă aceste măsuri în rutina zilnică. Dacă aceste măsuri nu par să funcționeze, poate fi necesar ca doctorul să reducă doza de TMB timp de 3-4 săptămâni, înainte să o crească din nou în funcție de toleranță.

### **3.4.3 Piedici în calea concordanței și strategii de a le depăși**

Capacitatea unui pacient de a adera la tratament este influențată de numeroși factori. Elementele cheie în promovarea concordanței sunt accesul la și comunicarea cu personalul medical. Este important nu doar ca asistentul să fie capabil să evalueze semnele și simptomele „clinice” ale unui pacient cu SM, ci și ca el sau ea să adere la nevoile și problemele psihologice ale pacientului. Pentru a implementa strategii eficiente care asigură concordanța în terapie, e nevoie de înțelegerea profundă a îngrijorărilor și piedicilor individuale ale pacientului (Tabelul 3).<sup>69</sup>



| Piedica   | Strategia   |
|---|---|
| Așteptări nerealiste  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Admiteți că recăderile pot totuși surveni din nou</li> <li>• Accentuați faptul că recăderile pot fi mai frecvente sau mai severe fără tratament</li> <li>• Explicați că tratamentul poate ajuta la menținerea funcțiilor vitale și la calitatea vieții</li> </ul>  |
| Fobia de injecții sau de ace                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicați tehnica corectă de preparare și administrare a injecției</li> <li>• Liniștiți pacienții care se tem că injecțiile prezintă riscuri</li> <li>• Luați în considerare reîncadrarea cognitivă sau tehnicile de relaxare</li> </ul>   |
| Reacții adverse   | <p><b>Simptome similare gripei</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informați pacienții exact la ce fel de simptome pot să se aștepte</li> <li>• Titrați doza treptat până ajungeți la doza recomandată</li> <li>• Recomandați administrarea profilactică de acetaminophen sau agenți non-steroidieni antiinflamatori</li> <li>• Programați injecțiile în zile când simptomele vor fi cel mai puțin destabilizatoare</li> </ul> <p><b>Reacții sau durere la locul injecției</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schimbați regulat locul injecției</li> <li>• Spălați mâinile cu grijă înainte de administrare</li> <li>• Curățați locul injecției cu alcool sau apă și săpun și lăsați să se usuce</li> <li>• Lăsați medicamentul să se încălzească până la temperatura camerei</li> <li>• Încălziți sau răciți locul injecției 30-60 de secunde înainte de injecție</li> <li>• Când se folosesc autoinjectoare, asigurați-vă că acul pătrunde complet pentru a preveni injecțiile intradermice</li> <li>• Folosiți anestezice locală pentru a minimiza durerea</li> </ul> |
| Complezență   | Reamintiți-le pacienților că deși se află în remisie, boala poate fi activă la nivel subclinic  |
| Pacientul s-a săturat de tratament                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subliniați importanța terapiei pentru menținerea sănătății și a calității vieții</li> <li>• Reajustați programul de injecții ca să se potrivească mai bine stilului de viață</li> </ul>  |
| Deficiențe cognitive/deteriorarea abilităților motorii fine | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandați metode de reamintire (de ex. bilețele, alarme)</li> <li>• Recomandați terapii care sunt gata amestecate în injectoare deja încărcate</li> <li>• Mobilizați un membru al familiei să pregătească și să administreze injecția</li> </ul>   |
| Schimbarea circumstanțelor familiale                        | Vorbiți despre aceste schimbări și faceți aranjamentele pentru asistență la domiciliu, dacă este cazul  |
| Schimbarea circumstanțelor financiare                       | Recomandați-le pacienților programele de asistență a pacienților oferite de companiile farmaceutice   |

**Tabelul 3: Piedici în calea concordanței și strategii de a le depăși**

Pacientele cu SM care primesc TMB pot planifica o sarcină. Există informații diferite în ceea ce privește sarcina în timpul diferitelor TMB și asistentul trebuie să fie conștient de recomandările privind contracepția, sarcina și riscurile. Aceste informații se pot schimba în timp, pe măsură ce devin disponibile date noi, deci poate fi nevoie de sfaturi suplimentare de la experți și eventual de o consultare cu companiile farmaceutice în mod periodic (de ex. o dată pe an).

Stabilirea unei relații deschise și oneste între pacient și personalul medical, stabilirea unor așteptări realiste în ceea ce privește terapia și furnizarea de educație continuă despre SM, tehnica injecțiilor și gestionarea efectelor secundare sunt responsabilități comune ale personalului medical și ale pacientului. Optimizarea motivației și ca atare concordanța la pacienții cu SM de lungă durată le va permite acestor pacienți să beneficieze la maxim de TMB.





Cum se monitorizează concordanța și cum se evaluează răspunsul la tratament: ce fel de proceduri pot fi folosite pe termen lung?

Dacă pacientul nu se prezintă la consultațiile programate sau este evaziv, acestea sunt indicii de non-aderență. Persoanele cu SM trebuie întrebat despre cum se descurcă cu tratamentul într-o manieră specifică, directă și non-confrunțională. Să-i întrebăm pur și simplu dacă își urmează tratamentul nu este suficient. Trebuie mai degrabă să le adresăm întrebări specifice precum „Câte injecții nu ați reușit să vă faceți luna trecută?” sau „N-ați putut să vă faceți multe dintre injecții luna trecută? Care sunt principalele motive?”

Dacă unui pacient îi este greu să adere la tratament, personalul medical trebuie să facă orice efort să găsească împreună cu pacientul o soluție acceptabilă. În unele cazuri, soluția poate fi ajutorul unui membru al familiei și/sau al prietenilor. În alte cazuri poate fi nevoie de sisteme de reamintire, precum jurnale de medicamente sau alarme, mai ales pentru persoanele cu SM cărora le sunt afectate funcțiile cognitive. Oricum, pentru a menține aderența la tratament pentru un pacient anume trebuie urmați mai mulți pași: setarea unor așteptări realiste, abordarea problemei anxietății legate de injecție și tratamentul și adaptarea la diferite reacții adverse ale tratamentului.



Pentru ca pacienții să poată beneficia la maximum de TMB este nevoie să fie optimizată motivația acestora și deci concordanța.



Asistentul joacă un rol important în sprijinirea pacienților cu SM ca aceștia să își ia TMB așa cum le sunt prescrise, indiferent dacă sunt orale sau injectabile. Poate fi nevoie să fie învățați să își administreze injecțiile, să li se ofere sfaturi proactive și sprijin în caz de reacții adverse și să li se ofere monitorizare adecvată.

## 3.5 Interferon Beta

### 3.5.1 Introducere

Interferonul beta (IFN $\beta$ ) este una dintre cele mai vechi forme consacrate de TMB pentru SM. Sunt disponibile atât IFN $\beta$ -1a cât și IFN $\beta$ -1b și există mai multe preparate care pot fi administrate pe mai multe căi (subcutanat - SC sau intramuscular - IM). Recomandările specifice de dozare variază de la un produs la altul, așa cum se vede în Tabelul 4. Interferon beta-1a PEGilat este o moleculă în care polyethylene glycolul se atașează de interferon beta-1a. Acest medicament se administrează subcutanat. Faptul că este PEGilat îi crește stabilitatea, jumătatea intervalului de administrare și concentrația maximă comparativ cu preparatul standard interferon beta-1a. A fost recent aprobat pentru tratamentul SMRR, cu administrare mai puțin frecventă și eficiență similară comparativ cu tratamentele injectabile disponibile ca terapie de primă linie. Interferonul PEGilat se administrează o dată la două săptămâni cu un autoinjector tip stilou.<sup>70</sup>

| Denumirea generică      | Denumirea comercială | Modul de administrare | Doza         | Frecvența administrării  |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|
| <b>IFNβ-1a</b>          | Avonex               | IM                    | 30μg         | Săptămânal               |
|                         | Rebif                | SC                    | 22μg or 44μg | De trei ori pe săptămână |
| <b>IFNβ-1b</b>          | Betaferon<br>Extavia | SC                    | 250μg        | O dată la două zile      |
| <b>Pegylat IFNβ -1a</b> | Plegridy             | SC                    | 125μg        | O dată la două săptămâni |

**Tabelul 4: Preparate interferon beta pentru SM**

### 3.5.2 Eficiența

În studiile clinice la care au participat pacienți cu caracteristici diferite ale bolii în forme mai mult sau mai puțin grave, toate produsele IFNβ s-au dovedit a fi la fel de eficiente comparativ cu placebo (Tabelul 5).<sup>71</sup> În general aceste studii au indicat o reducere a ratei anuale de recădere cu aproximativ o treime, cu un timp median de aproape un an până la prima recădere; aproximativ o treime dintre pacienți nu au avut nicio recădere în timpul studiului.

Chiar dacă aceste date nu sunt sugestive pentru efectul asupra unui individ specific, putem spune că în general un pacient are un risc redus cu o treime de a suferi o recădere pe parcursul unui an.<sup>71</sup>



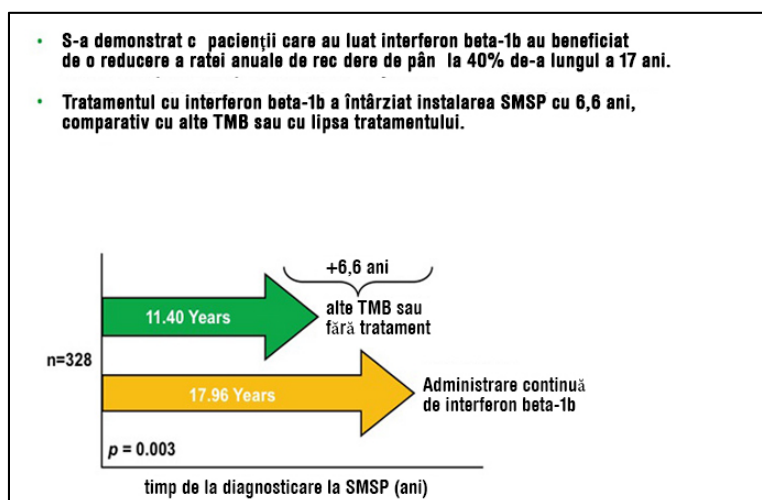
În general terapia cu interferon beta reduce rata anuală de recădere cu aproximativ o treime, iar o treime din pacienți nu suferă nicio recidivă după doi ani de tratament.

| Agentul                    | Doza                 | Reducerea ratei anuale de recădere (%)* | Pacienți fără recăderi după doi ani (%) | Timpul median până la prima recădere (z) | Reducerea progresiei bolii* (%) |
|----------------------------|----------------------|---|---|--|---------------------------------|
| <b>IFNβ-1a</b>             | 30 μg IM săpt.       | 32                                      | 38                                      | 331                                      | 37                              |
| <b>IFNβ-1a</b>             | 22 μg SC 3 ori/săpt. | 29                                      | 27                                      | 228                                      | 23                              |
|                            | 44 μg SC 3 ori/săpt. | 32                                      | 32                                      | 288                                      | 31                              |
| <b>IFNβ-1b</b>             | 250μg SC la 2 zile   | 34                                      | 31                                      | 295                                      | 29                              |
| <b>Pegylat ed IFNβ -1a</b> | 125μg SC la 2 săpt.  | 36                                      | 37                                      |  | 38                              |

**Tabelul 5: Principalele rezultate clinice ale testelor pivot pentru SMRR - IFNβ \*vs placebo<sup>71</sup>**

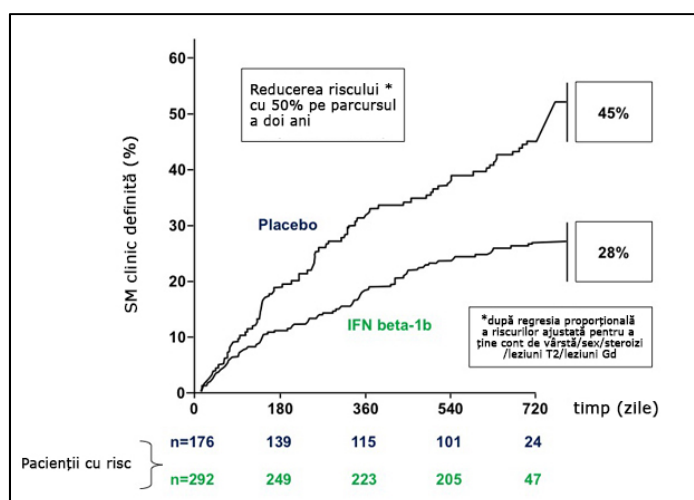
Testele clinice au comparat direct preparatele/dozele de IFNβ<sup>72,73</sup> și IFNβ față de glatiramer.<sup>74,75</sup> Există date care arată că dozele mari de IFNβ ar putea să fie mai eficiente decât dozele mai mici,<sup>72</sup> dar acestea sunt contradictorii.<sup>74</sup> Ca atare, alegerea produsului IFNβ poate fi făcută pe baza alegerii medicului și/sau a pacientului. Pentru cei care preferă un autoinjector poate fi importantă și preferința pentru, respectiv disponibilitatea unui anume dispozitiv de administrare (de ex. un dispozitiv „tehnic” față de unul „medical”).<sup>76,77</sup>

S-a demonstrat că utilizarea pe termen lung a interferonului la pacienții cu SMRR, de exemplu în „studiul LTF”, a dus la întârzierea cu peste șase ani a instalării SMSP la cei ce au primit continuu IFNβ-1b (Figura 6).<sup>78,79</sup>



**Figura 6: Impactul tratamentului pe termen lung cu IFNβ asupra SMRR<sup>78,79</sup>**

S-a demonstrat că intervențiile timpurii cu IFNβ la pacienții cu SCI au întârziat instalarea SM definite clinic; într-un studiu mare cu 50% în doi ani<sup>31</sup> (Figura 7). Mai mult, atunci când s-a continuat cu tratamentul, s-a arătat că intervenția timpurie a redus deteriorarea funcției cognitive, înrăutățirea calității vieții și progresia dizabilității.<sup>80</sup>



**Figura 7: Impactul IFNβ-1b în întârzierea diagnosticului de certitudine SM la pacienții cu SCI<sup>31</sup>**



S-a demonstrat că intervențiile timpurii cu IFNβ sau glatiramer la pacienții cu SCI întârzie instalarea SM cu diagnostic de certitudine. Terapia de lungă durată cu IFNβ la persoanele cu SMRR a întârziat instalarea SMSP.

Pacienții cu SMSP care continuă să se confrunte cu o formă a bolii deosebit de activă, definită prin episoade de recădere frecvente, pot primi IFNβ-1b la două zile<sup>81,82</sup> sau IFNβ-1a de trei ori pe săptămână. Doza scăzută (săptămânal) de IFNβ-1a nu s-a dovedit a fi eficientă.<sup>83,84</sup>

### 3.5.3 Reacții adverse

Pe lângă faptul că trebuie să învețe să își facă singuri injecțiile, pacienții care primesc IFN $\beta$  trebuie să fie informați despre reacțiile adverse.

Printre efectele adverse comune se numără simptomele similare gripei, care sunt cel mai frecvente la începutul terapiei, precum și reacțiile la locul injecției (Tabelul 6). Ajustarea treptată a dozei de IFN $\beta$  și folosirea paracetamolului (acetaminophen) pot reduce simptomele similare gripei. Pacienții trebuie să fie asigurați că aceste simptome sunt de așteptat și, dacă e să ne uităm la partea pozitivă a lucrurilor, sunt un semn că interferonul funcționează. Alternarea locurilor injecțiilor reduce riscul reacțiilor locale și severitatea acestora; un alt lucru care poate fi de folos este un autoinjector.<sup>77</sup>

| Reacția  | IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g EOD (%) | Placebo (%) |
|--|-------------------------------------|-------------|
| Reacție la locul injecției (în studiu de 2 ani)          | 48                                  | 9           |
| În primul an*  | 46                                  | 8           |
| În al doilea an†   | 30‡                                 | 7§          |
| Simptome similare gripei (în studiu de 2 ani)            | 44                                  | 18          |
| În primul an*  | 42                                  | 15          |
| În al doilea an†   | 13§                                 | 10§         |
| Durere de cap  | 27                                  | 17          |
| Astenie  | 22                                  | 17          |
| Leucopenie¶  | 18                                  | 6           |
| Infecții ale căilor respiratorii superioare              | 18                                  | 19          |
| Parestezie   | 16                                  | 17          |
| Febră  | 13                                  | 5           |
| Erupții  | 11                                  | 3           |
| Depresie   | 10                                  | 11          |
| Anomalii de laborator                                    |                                     |             |
| ALT $\geq$ de 5 ori mai mult decât valoarea de referință | 18                                  | 5           |
| AST $\geq$ de 5 ori mai mult decât valoarea de referință | 6                                   | 1           |

**Tabelul 6: Reacții adverse asociate tratamentului cu interferon; date din studiul BENEFIT despre SM timpurie<sup>31</sup>**

Frecvența afișată reprezintă numărul de pacienți care au înregistrat efectul advers respectiv (sau modificarea la analize) cel puțin o dată.

\* De la data începerii și până la ziua 360. † Reacții adverse în desfășurare sau care au debutat după ziua 360.

‡ N=250 pacienți tratați cu IFN beta-1b care au ajuns în al doilea an. § N=107 pacienți placebo cercetați în al doilea an.

¶ Dacă este descrisă ca reacție adversă de investigator.

Depresia poate fi o problemă la pacienții tratați cu interferon, deoarece la unii dintre aceștia poate avea o formă gravă, dar dovezile sunt contradictorii și nu se știe dacă tratamentul cu interferon poate induce depresia. Dacă totuși apare, este greu de stabilit dacă este vorba de o depresie reactivă (de pildă din cauza diagnosticului, a unei recăderi sau a unui eveniment din viața pacientului) sau una legată de IFN $\beta$ . Pacienții cu simptome semnificative de depresie trebuie să beneficieze de o evaluare promptă, efectuată fie de echipa pentru SM a pacientului, fie de medicul generalist.

### 3.5.4 Analizele de laborator

Interferon beta poate afecta numărul leucocitelor și neutrofilelor și funcțiile hepatice. Este important să se stabilească nivelul de referință înainte de începerea tratamentului și apoi să se efectueze analizele regulat pe durata tratamentului.

Deși se întâmplă rar, pacienții cu anomalii de tiroidă în punctul de referință, sau care dezvoltă semne și simptome de hiper- sau hipotiroidism trebuie să beneficieze regulat de testarea funcției tiroidiene.<sup>81,82</sup>

### 3.5.5 Neutralizarea anticorpilor

Pacienții care primesc terapii pe bază de proteine, precum interferon beta și natalizumab, pot dezvolta anticorpi care reacționează împotriva acestor proteine. În general aceștia sunt clasificați drept anticorpi care se leagă și anticorpi neutralizanți. Anticorpii care se leagă pot influența circulația în corp a proteinei, iar cei neutralizanți interferează cu legarea de receptorul țintă și ca atare pot reduce eficiența terapiei.<sup>85</sup>

În general riscul de creștere a nivelului anticorpilor neutralizanți este influențat de mai multe caracteristici ale pacientului și ale medicamentului. Printre acestea se numără calea, doza și frecvența administrării, compoziția de aminoacizi a proteinei (de ex. cât de „străină” este) și compoziția specifică, inclusiv prezența proteinelor de stabilizare precum albumina umană.<sup>86</sup> În plus, poate fi semnificativă depozitarea, deoarece aceasta poate favoriza formarea de agregate care cresc imunogenitatea unui compus. În plus, impactul celor două tipuri de anticorpi depinde și de titrul lor relativ și de persistența lor.<sup>86</sup>

În general nu se poate anticipa care pacienți vor dezvolta anticorpi neutralizanți, nici implicațiile clinice ale dezvoltării anticorpilor. Totuși, se poate suspecta o astfel de reacție în cazul pacienților care au răspuns inițial bine la tratament și apoi nu au mai răspuns. În practica clinică, testele pentru anticorpii neutralizanți sunt rare, pentru că tratamentul nu este afectat de rezultate; pentru pacienții care nu mai răspund, dar care respectă tratamentul, se schimbă terapia la un agent din linia a doua. Un studiu recent a investigat dacă accesul la testele de anticorpi afectează tratamentul pacienților care folosesc IFN $\beta$  și dacă anticorpii care se leagă pot prezice anticorpii neutralizanți.<sup>87</sup> Schimbările în terapie au fost diferite la cei care au beneficiat de teste de anticorpi față de ceilalți pacienți (19,6% și respectiv 14,0%;  $p = 0.004$ ). Testele de anticorpi au avut impact asupra gestionării tratamentului. Titrul de anticorpi care se leagă poate prezice prezența anticorpilor neutralizatori la pacienții tratați cu doze mari de IFN $\beta$ .

## 3.6 Glatiramer Acetat

### 3.6.1 Introducere

Glatiramer acetat (glatiramer), la fel ca interferonul, este administrat ca injecție zilnică (20 mg) SC (Tabelul 7). Este folosit deseori ca terapie de primă linie pentru SMRR.

| Denumirea generică       | Denumirea comercială | Administrarea | Doza | Frecvența administrării |
|--------------------------|----------------------|---------------|------|-------------------------|
| <b>Glatiramer acetat</b> | Copaxone             | SC            | 20mg | Zilnic                  |

**Tabelul 7: Preparate glatiramer pentru SM**

### 3.6.2 Eficiența

Studiile pivot privind administrarea de glatiramer în comparație cu placebo au descris o eficiență similară cu cea a IFN $\beta$ <sup>71</sup> (Tabelul 8), confirmată de experimentele comparative care arată o eficiență similară a glatiramer și IFN $\beta$ -1a administrate de două ori pe săptămână, 96 de săptămâni<sup>75</sup> și IFN $\beta$ -1b la două zile, 3,5 ani.<sup>74</sup>

| Agentul    | Doza            | Reducerea ratei anuale de recădere * (%) | Pacienți fără recăderi 2 ani (%) | Timp median până la prima recădere (zile) | Reducerea progresiei bolii* (%) |
|------------|-----------------|--|----------------------------------|---|---------------------------------|
| Glatiramer | 20 mg SC zilnic | 29                                       | 34                               | 287                                       | 12                              |

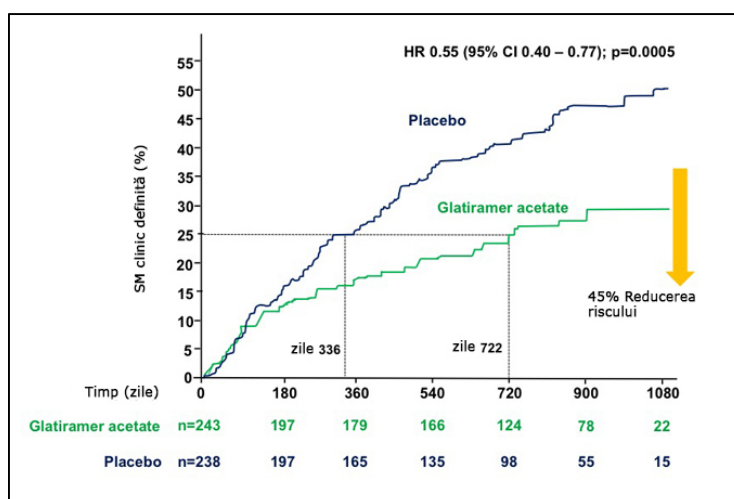
\*față de placebo

**Tabelul 8: Eficiența tratamentului SMRR cu glatiramer<sup>71</sup>**



Glatiramer are eficiență similară cu IFN $\beta$  de trei ori pe săptămână sau la două zile, demonstrată în teste comparative.

Glatiramer a fost testat, ca și IFN $\beta$ , la pacienții cu SCI. În studiul PreCISE, glatiramer a redus riscul trecerii la SM clinic definită cu 45% în 3 ani, față de placebo (Figura 8).<sup>32</sup>



**Figura 8: Impactul glatiramer în întârzierea SM clinic definită la pacienții cu SCI<sup>33</sup>**

Cercetarea CombiRx a fost realizată pentru a vedea dacă combinația de GA și IFN este mai bună decât oricare dintre cei doi agenți separat. Combinarea acestor două terapii prescrise frecvent pentru SM nu a adus niciun beneficiu relevant clinic într-o perioadă de trei ani. Rezultatele studiului arată că această combinație nu prezintă riscuri, dar nu au demonstrat deocamdată eficiență clinică suficientă ca să se recomande utilizarea acestei combinații.<sup>88</sup>

### 3.6.3 Reacții adverse

În plus față de reacțiile la locul injectiei, precum eritem sau durere, până la o treime din pacienții tratați cu glatiramer se pot confrunta cu reacții după injecție precum vasodilatare, dureri în piept, dispnee, palpitații sau tahicardie în minutele ce urmează administrării injectiei.<sup>89</sup> Lipoatrofia este pierderea de grăsime subcutanată. Apare sub forma unor adâncituri în piele. Chiar dacă nu a fost frecventă în studiul PreCise (Tabelul 8), aceasta a fost observată la până la 45% dintre pacienții care primesc glatiramer și afectează femeile mai mult decât bărbații.<sup>90</sup> Alte efecte observate sunt anxietatea și depresia, greața și problemele gastrointestinale.<sup>89</sup> În general glatiramer este totuși bine tolerat, așa cum s-a văzut în experiența pacienților din studiul PreCISE (Tabelul 9)<sup>32</sup>.

| Reacția                  | Glatiramer acetat (%) | Placebo (%) |
|--------------------------|-----------------------|-------------|
| Adenopatie limfatică     | 5.3                   | 0.4         |
| Urticarie                | 2.5                   | 0.4         |
| Simptome similare gripei | 4.1                   | 0.8         |
| Constipație              | 2.5                   | 0.8         |
| Prurit                   | 3.7                   | 1.3         |
| Eritem                   | 3.7                   | 1.3         |
| Vărsături                | 5.8                   | 2.1         |
| Erupții cutanate         | 3.3                   | 1.3         |
| Vedere încețoșată        | 2.1                   | 0           |

**Tabelul 9: Reacții adverse în timpul tratamentului cu glatiramer în studiul PreCISE<sup>32</sup>**



Cum explicați potențialele reacții adverse și gestionarea acestora în așa fel încât persoana cu SM să le poată gestiona eficient singură și să știe când este nevoie să ia legătura cu personalul medical?

Asistentul trebuie să explice posibilele reacții adverse ale tratamentului ori de câte ori este nevoie. Persoanele cu SM nu înțeleg întotdeauna despre ce vorbiți. De exemplu, s-ar putea să nu înțeleagă ce sunt simptomele similare gripei până nu le resimt. Asistența telefonică le va fi deseori necesară pacienților pentru a discuta efectele secundare pe măsură ce le resimt.

Efectele secundare ale beta interferonului pe care persoana cu SM trebuie să le cunoască sunt:

- Simptomele similare gripei
- Dureri de cap
- Înroșire, umflare sau sensibilitate la locul administrării injecției
- Depresie
- Anxietate, confuzie, tulburări de alimentație și de somn

Efectele secundare ale imunosupresoarelor sunt mai severe decât ale imunomoduloarelor și pacienții au nevoie de consultanță atentă.



## 3.7 Fingolimod

### 3.7.1 Introducere

Fingolimod reprezintă o TMB orală (Tabelul 10) care în unele țări este aprobat pentru utilizare în linia întâi (ca alternativă la IFN $\beta$  sau glatiramer), iar în altele pentru SMRR cu evoluție rapidă și pentru cei ce continuă să sufere o formă foarte activă a bolii în timp ce primesc IFN $\beta$ . Acești pacienți pot fi definiți ca cei care nu au răspuns la un ciclu de tratament complet și adecvat (de obicei cel puțin un an de tratament) cu beta-interferon. Pacienții trebuie să fi avut cel puțin o recădere în timpul anului precedent, în timpul terapiei și să fi avut cel puțin 9 leziuni T2 hiperintense la RMN cranial sau cel puțin o leziune cu captare de gadolinium.

| Denumire generică | Denumire comercială | Administrare | Doză   | Frecvența administrării |
|-------------------|---------------------|--------------|--------|-------------------------|
| Fingolimod        | Gilenya             | Oral         | 0,5 mg | Zilnic                  |

**Tabelul 10: Preparate fingolimod pentru SM**

Ca primă TMB orală disponibilă în cele mai multe țări, fingolimod a oferit o opțiune nouă pacienților care până atunci ar fi trebuit să își autoadministreze interferon sau glatiramer sau să meargă la clinici pentru perfuzii (de ex. cu natalizumab). Chiar dacă este mult mai convenabilă, o terapie orală trebuie să fie urmată la fel de atent de către pacient – concordanța cu tratamentul prescris este la fel de importantă și ca atare pacienții trebuie să continue „să își ia în serios” TMB. Asistentul trebuie să fie pregătit să sublinieze nevoia de a lua fingolimod în fiecare zi și să ofere ajutor și sfaturi care vor încuraja persoana cu SM să își ia tratamentul așa cum le este prescris. Într-un chestionar aplicat în SUA, fingolimod a fost TMB cu cel mai mare procent (raportat de neurologi) al pacienților care au fost „foarte/extrem de satisfăcuți” cu tratamentul; aderența la tratament a fost 94%.<sup>30</sup>



Asistentul trebuie să fie pregătit să sublinieze importanța de a lua fingolimod în fiecare zi și să ofere ajutor și sfaturi care vor încuraja persoana cu SM să își ia tratamentul așa cum le este prescris.

#### **SMRR cu evoluție rapidă**

SMRR cu evoluție rapidă este definită prin două sau mai multe pusee dizabilante într-un an și una sau mai multe leziuni cu captare de gadolinium la RMN sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 față de RMN-urile anterioare. – link la modulul 1

Fingolimod funcționează prin blocarea reversibilă a unei proporții mari a limfocitelor (care sunt implicate în atacul autoimun) care astfel nu mai pot să iasă din ganglioni și să ajungă în sistemul nervos central.<sup>91-93</sup> La oprirea tratamentului, numărul limfocitelor revine la normal, dar și efectele terapiei se pierd.<sup>34</sup>

### 3.7.2 Eficiența

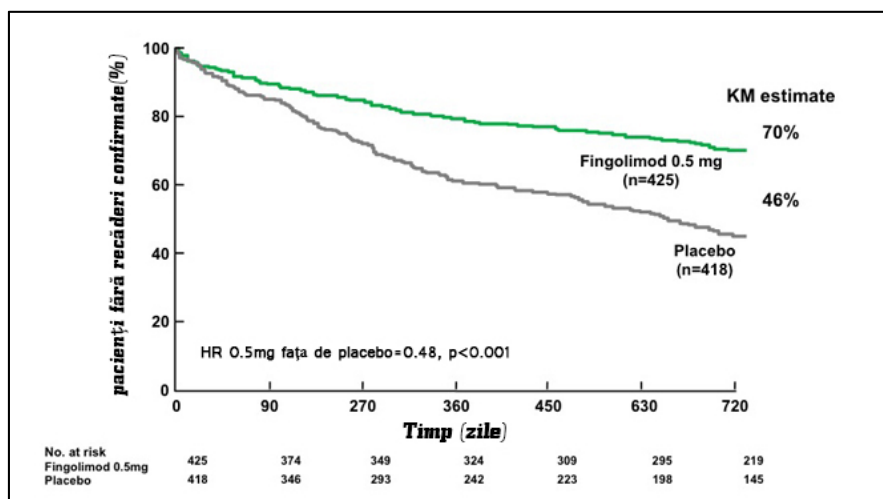
Fingolimod a fost evaluat de două mari studii clinice (FREEDOMS și TRANSFORMS).

Un studiu a comparat fingolimod cu placebo timp de 2 ani (FREEDOMS – Tabelul 11) la pacienții cu SMRR care în mare parte urmaseră și alte tratamente.<sup>94</sup> Rezultatul a fost o reducere cu 54% a ratei anuale de recidivă comparativ cu placebo și o reducere cu 48% a recăderilor confirmate în timpul studiului de 2 ani; după 2 ani 70% dintre pacienții care au primit fingolimod 0,5 mg nu avuseseră recăderi față de 46% dintre pacienții tratați cu placebo (Figura 9)<sup>94</sup>. A fost de asemenea redusă activitatea RMN măsurată prin numărul leziunilor T2 noi și extinse (în medie 2,5 față 9,8) și numărul leziunilor T1 cu captare de gadolinium (în medie 0,2 față de 1.1); și reducerea volumului creierului a fost semnificativ mai scăzută cu fingolimod.

| Agentul    | Doza                     | Reducerea ratei anuale a recăderilor* (%) | Pacienți fără recăderi în 2 ani (%) | Timp median până la prima recădere (z) | Reducerea progresiei bolii* (%) |
|------------|--------------------------|---|-------------------------------------|--|---------------------------------|
| Fingolimod | 0,5 mg oral o dată pe zi | 54  | 70                                  | N/R                                    | 30                              |

\*față de placebo

**Tabelul 11: Eficiența fingolimod în tratamentul SMRR<sup>94</sup>**



**Figura 9: Timpul scurs până la prima recidivă; fingolimod 0,5 mg față de placebo<sup>94</sup>**

În plus, într-un studiu de 1 an (TRANSFORMS), fingolimod s-a dovedit superior față de IFN $\beta$ -1a IM săptămânal în termeni de rată anuală a recăderilor și rezultate RMN.<sup>95</sup> Rezultatele acestui studiu sunt rezumate în Tabelul 12.

| Agentul                         | Doza                     | Rata anuală a recăderilor (%) | Leziuni T2 noi /mărite ca volum (0–12 luni) | Leziuni T1 cu captare de gadolinium (după 12 luni) | Modificări ale volumului creierului (după 12 luni) |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|--|--|
| <b>Fingolimod</b>               | 0,5 mg oral o dată pe zi | 0,21                          | 1,7   | 0,23   | -0,3   |
| <b>IFN<math>\beta</math>-1a</b> | 30 $\mu$ g IM săptămânal | 0,42                          | 2,6   | 0,51   | -0,5   |
| <b>Scăderea relativă (%)</b>    |                          | 52%                           | 35%   | 55%  | 40%  |
| <b>Nivelul de probabilitate</b> |                          | <0,001                        | 0,004                                       | <0,001   | 0,001  |

**Tabelul 12: Eficiența fingolimod față de IFN $\beta$ -1a IM<sup>95</sup>**

Pacienților care au participat la acest studiu până la final li s-a oferit opțiunea de a continua să primească fingolimod 0,5 mg într-un studiu extins; cei care luau IFN $\beta$ -1a au fost trecuți pe fingolimod, cei care luaseră fingolimod au continuat tratamentul. La un an după începerea studiului extins, ratele de recidivă

și activitatea inflamatorie vizibile la scanările RMN erau semnificativ mai scăzute în cazul celor ce luaseră fingolimod în întreaga perioadă de doi ani, față de cei care fuseseră trecuți pe fingolimod.<sup>96</sup>

Două studii clinice mari au testat o doză diferită de fingolimod (1.25 mg), dar această doză nu s-a dovedit a fi mai eficientă decât doza de 0,5 mg, însă a fost asociată cu un risc crescut de reacții adverse.<sup>34</sup>

### 3.7.3 Reacții adverse

Cele mai comune reacții adverse în terapia cu fingolimod sunt infecția cu virus gripal, durerile de cap, tusea, diareea, modificările funcției hepatice (ALT crescut) și durerile de spate<sup>34</sup> (figurile 10 și 11). Alte probleme care sunt mai frecvente la fingolimod decât la placebo sunt dispneea, hipertensiunea arterială, bronșita, vederea încețoșată, migrenele, limfopenia și leucopenia.<sup>94</sup>

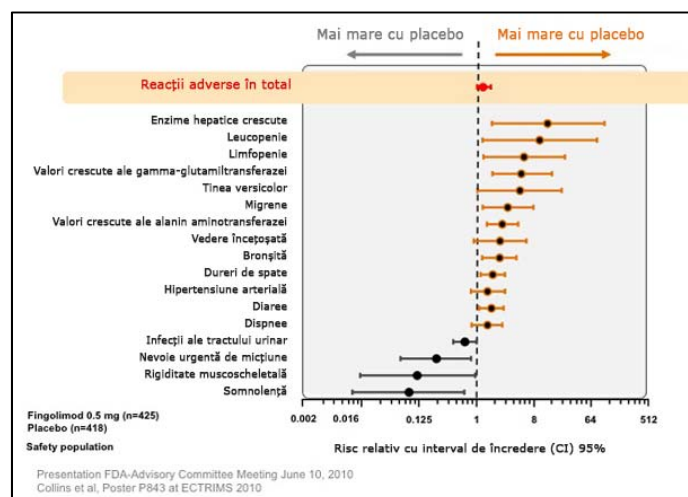


Figura 10: Reacții adverse; fingolimod față de placebo

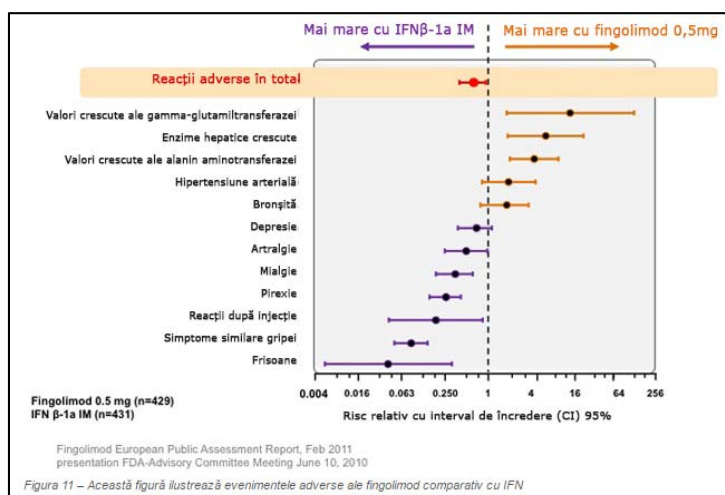


Figura 11: Reacții adverse; fingolimod față de IFN

Pentru că au fost observate reduceri ale frecvenței cardiace, este recomandat ca pacienții să fie supravegheați timp de 6 ore după ce iau prima doză pentru a observa semne de bradicardie și să fie internați dacă apar astfel de simptome până la dispariția lor.<sup>34</sup> Deși recomandările RCP europene pentru fingolimod cer monitorizarea pentru semne de bradicardie<sup>34</sup>, în alte țări se recomandă monitorizarea ECG. Recent, o scrisoare de tip „Dragi practicieni medicali” emisă de Novartis către personalul medical european a făcut o serie de recomandări pentru perioada de observare de 6 ore:

- Trebuie să fie disponibile ECG cu 12 canale, de referință și la externare
- Monitorizarea continuă ECG în cele 6 ore după prima doză
- Evaluarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace cel puțin o dată pe oră.

La pacienții cu semne și simptome care sugerează bradicardia sau cu modificări vizibile la ECG se fac și recomandări personalizate de continuare a monitorizării. Unele centre de tratament au folosit aceste recomandări pentru elaborarea unor protocoale interne.

Pacienții care primesc fingolimod trebuie să fie preveniți să raporteze imediat asistentului sau medicului lor orice semne de bradicardie (de ex. amețeli, respirație precipitată).

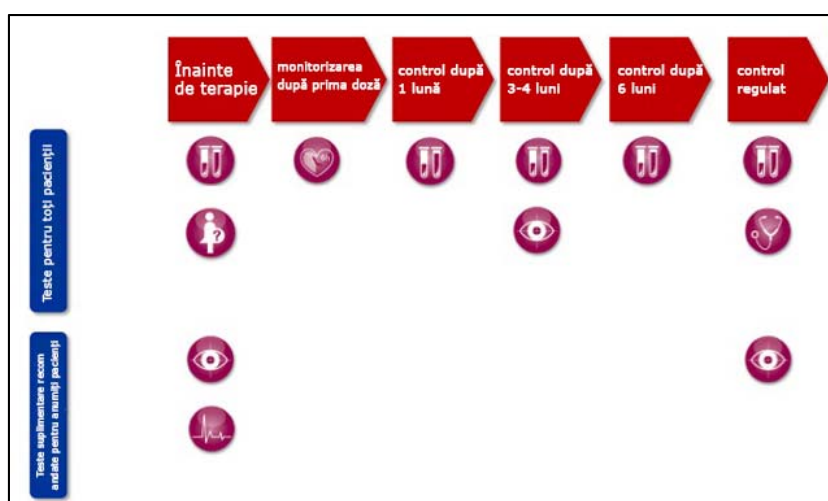
**Edemul macular** a fost prezent în cazul unui număr mic de pacienți (0.4% cu 0,5 mg în programul de dezvoltare clinică). În consecință e nevoie ca pacienții să beneficieze de o examinare oculară la 3-4 luni de la începerea terapiei, sau dacă apar orice tulburări vizuale în timpul terapiei.<sup>34</sup> Pacienții cu diabet sau care au avut uveită trebuie examinați ocular înainte de tratament. Dacă se suspectează edemul macular, tratamentul trebuie întrerupt. Edemul macular se remite de obicei când e întrerupt tratamentul cu fingolimod. Este totuși important ca pacienților să li se facă trimitere prompt dacă au simptome despre care nu e sigur dacă sugerează edem macular sau nevrită optică legată de SM.

#### **Edemul maculară**

Edemul maculară este o afecțiune nedureroasă caracterizată prin umflarea sau îngroșarea retinei centrale. De obicei, deși nu întotdeauna, se manifestă prin vedere încețoșată sau distorsionată.

Înainte sau în timpul terapiei cu fingolimod mai poate fi nevoie de alte teste, printre care confirmarea unui test negativ de sarcină, teste de funcție hepatică, de virus varicelo-zosterian (VZV), hematologice și de tensiune arterială. În plus, pacienții pot avea risc crescut de infecții respiratorii și trebuie să fie preveniți să raporteze orice simptome de infecție doctorului lor sau centrului de îngrijire.<sup>34</sup> Din pricina unui caz fatal de infecție cu VZV în timpul testelor pivot, se recomandă un vaccin împotriva VZV înainte de începerea tratamentului în cazul unui test negativ pentru anticorpi VZV. Testele de care este nevoie pentru terapia cu fingolimod sunt rezumate în Figura 12.

Vaccinurile pot fi mai puțin eficiente în timpul tratamentului cu fingolimod și până la 2 luni după încheierea acestuia. În această perioadă trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate. Asistenții trebuie să vorbească cu pacienții și să îi ajute să își planifice stilul de viață în așa fel încât să nu aibă nevoie de vaccinuri în această perioadă de 2 luni.



**Figura 12: Teste care trebuie făcute înainte și în timpul terapiei cu fingolimod**

### 3.7.4 Observații pentru asistenți

După cum am văzut, trebuie făcute o serie de evaluări înainte de a administra fingolimod, după prima doză și la controalele de rutină.

În plus, pacienții vor simți că este mai simplu și mai ușor să ia un medicament pe cale orală și că pot astfel să evite injectarea. Totuși, chiar dacă fingolimod este o terapie orală, poate fi asociată cu efecte secundare la fel cu alte TMB și necesită consulturi și monitorizare, precum și un nivel de angajament serios din partea pacientului ca acesta să fie aderent/concordant la tratament. Asistentul joacă un rol important în a explica pacientului avantajele unei terapii orale (sub aspectul convenienței), dar și în a descrie posibilele reacții adverse la care să fie atent și semnele și simptomele care trebuie semnalate imediat asistentului, medicului sau amândurora. Asistentul va fi cel mai probabil implicat în monitorizarea începerii tratamentului, va oferi sprijin în caz de reacții adverse și va promova aderența pacientului la regimul de tratament care i-a fost prescris.



Fingolimod este o TMB orală testată pe persoanele cu SMRR. Este superioară administrării de placebo pe o perioadă de 2 ani și, într-un studiu de 1 an, s-a dovedit superioară IFN $\beta$ -1a IM săptămânal. Există cerințe specifice pentru perioada precedentă și ulterioară tratamentului, inclusiv o perioadă de observație de 6 ore după administrarea primei doze.

## 3.8 Natalizumab

### 3.8.1 Introducere

Natalizumab este un anticorp monoclonal care inhibă migrarea limfocitelor peste bariera hemato-encefalică și în SNC. Ca și fingolimod, nu duce la distrugerea stocului de limfocite și odată cu întreruperea tratamentului, numărul de limfocite se va reface și ca atare boala va reveni la faza activă.  
97,98

#### Anticorp

Anticorpul sunt proteine care apar în mod natural, produse de sistemul imunitar ca răspuns la substanțe străine. Odată produși de organism, ei recunosc și se leagă de anumite proteine (antigeni) de pe bacterii, viruși și toxine pentru a ajuta corpul să lupte împotriva bolii. Anticorpul monoclonali, precum natalizumab, sunt produși în sisteme de cultură celulară. Pot să fie desemnați să se lege de receptori de pe celulele normale ale corpului. Recunoscând și atașându-se de acești receptori, anticorpul monoclonali pot interfera cu (sau altera) răspunsurile celulare normale sau anormale. Astfel, anticorpul monoclonali pot fi utili în tratamentul anumitor boli.

Utilizarea natalizumab diferă de la țară la țară; în general este folosit pentru pacienții cu **SMRR cu evoluție rapidă** sau pentru cei care continuă să aibă recăderi deși beneficiază de TMB.

#### **SMRR cu evoluție rapidă**

SMRR cu evoluție rapidă este definită ca două sau mai multe recăderi dizabilitante într-un an și ca una sau mai multe leziuni cu captare de gadolinium la RMN sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 față de un RMN recent.

Natalizumab se administrează ca perfuzie IV o dată la 4 săptămâni (Tabelul 13). Aceasta este urmată de o perioadă de observație de 1 oră pentru depistarea semnelor de hipersensibilitate.<sup>35</sup>

| Denumirea generică | Denumirea comercială | Mod de administrare | Doza   | Frecvența administrării |
|--------------------|----------------------|---------------------|--------|-------------------------|
| <b>Natalizumab</b> | Tysabri              | Perfuzie (1 oră)    | 300 mg | La 4 săptămâni          |

**Tabelul 13: Natalizumab pentru SM**

### **3.8.2 Eficiența**

Eficiența natalizumab pe o populație care în general nu a beneficiat de alt tratament, cu SMRR, pe o perioadă de 2 ani este rezumată în Tabelul 14.<sup>98</sup>

| Agentul            | Doza              | Reducere a ratei anuale de recădere* (%) | Pacienți fără recăderi în 2 ani (%) | Timpul median până la prima recădere (zile) | Reducerea progresiei bolii* (%) |
|--------------------|-------------------|--|-------------------------------------|---|---------------------------------|
| <b>Natalizumab</b> | 300 mg PEV/4 sept | 68                                       | 67                                  | N/R   | 42                              |

\*față de placebo

**Tabelul 14: Eficiența natalizumab pentru SMRR<sup>98</sup>**

E important să reamintim că în multe țări natalizumab este folosit doar după ce terapia de linie întâi a eșuat sau în caz de SMRR cu evoluție rapidă; nu este clar dacă natalizumab va demonstra eficiența observată în studiile clinice de fază III la populația de pacienți cu această formă mai avansată.

### **3.8.3 Reacții adverse**

Natalizumab a fost bine tolerat în testele clinice; reacțiile adverse cele mai frecvente au fost amețelile, greața, urticaria și contracturile asociate cu perfuziile. Până la 4% dintre pacienți au suferit de hipersensibilitate, dar mai puțin de 1% au avut reacții anafilactice. Simptomele declarate au fost hipotensiunea arterială, hipertensiunea arterială, durerile în piept, disconfort în piept, dispnee și angioedem.<sup>35</sup>

| Reacția                                  | Natalizumab (%) | Placebo (%) |
|--|-----------------|-------------|
| Din populația generală                   |                 |             |
| Dureri de cap                            | 38              | 33          |
| Oboseală                                 | 27              | 21*         |
| Artralgie                                | 19              | 14          |
| Urgență sau frecvență mare a mictiunilor | 9               | 7           |
| Reacții alergice                         | 9               | 4*          |
| Disconfort în piept                      | 5               | 3           |

|                                   |    |     |
|-----------------------------------|----|-----|
| Sângerări locale                  | 3  | 2   |
| Contracturi                       | 3  | 1   |
| Sincope                           | 3  | 3   |
| Infecții                          |    |     |
| Ale tractului urinar              | 20 | 17  |
| Ale tractului respirator inferior | 17 | 16  |
| Gastroenterită                    | 11 | 9   |
| Vaginită                          | 10 | 6   |
| Amigdalită                        | 7  | 5   |
| Depresie                          | 19 | 16  |
| Probleme gastrointestinale        |    |     |
| Disconfort abdominal              | 11 | 10  |
| Anomalii hepatice                 | 5  | 4   |
| Reacții cutanate                  |    |     |
| Erupții                           | 11 | 9   |
| Dermatită                         | 7  | 4   |
| Prurit                            | 4  | 2   |
| Tulburări menstruale              |    |     |
| Menstruație neregulată/dismenoree | 7  | 4   |
| Amenoree                          | 2  | 1   |
| Probleme neurologice              |    |     |
| Vertigo                           | 6  | 5   |
| Tremor                            | 3  | 3   |
| <b>Reacții grave</b>              |    |     |
| Recădere                          | 6  | 13* |
| Colecistită                       | <1 | <1  |
| Nevoia de terapie de reabilitare  | <1 | ,2  |
| Infecție a tractului urinar       | <1 | 0   |
| Depresie                          | <1 | <1  |
| Reacție anafilactică              | <1 | 0   |
| Hipersensibilitate                | <1 | 0   |
| Cădere                            | <1 | <1  |
| Cancer la sân                     | <1 | 0   |
| Reacție anafalactoidă             | <1 | 0   |
| Convulsie                         | <1 | <1  |
| Gastrită                          | <1 | 0   |
| Displazie cervicală               | <1 | 0   |
| Intoxicare cu alcool              | <1 | <1  |
| Răni la cap                       | <1 | <1  |
| Arsură termală                    | <1 | 0   |

**Tabelul 15: Reacții adverse în timpul terapiei cu natalizumab pentru SMRR<sup>98</sup>**

Terapia cu natalizumab a fost asociată cu Leucoencefalopatia Multifocală Progresivă (LMP). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul JC (virusul John Cunningham), care poate fi fatală sau poate duce la dizabilități grave. Astfel de infecții sunt frecvente dar rămân latente la persoanele cu sistem imunitar sănătos. Înainte de introducerea natalizumab, LMP era întâlnită mai ales la pacienții imunocompromiși precum cei cu HIV sau care fac terapie imunosupresivă. Simptomele de LMP sunt diverse, avansează în câteva zile până la câteva săptămâni și printre ele se numără slăbiciunea progresivă a unei părți a corpului sau stângăcia membrelor, tulburări de vedere, modificări de gândire, memorie și orientare, care duc la confuzie și schimbări de personalitate. Progresul acestor simptome poate duce la moarte sau la dizabilitate severă într-o perioadă de câteva săptămâni până la câteva



luni. Un studiu recent a arătat că cel mai mare risc de apariție a LMP la pacienții tratați cu natalizumab se manifestă în cazul combinației a trei factori de risc – dacă pacientul este pozitiv la testul pentru virusul JC, dacă pacientul a primit în trecut medicamente imunosupresoare și dacă perioada de administrare a natalizumab este îndelungată.<sup>99</sup>

Până în 29 februarie 2012 au fost 212 cazuri confirmate de LMP în rândul celor 99 571 pacienți tratați cu natalizumab (2.1 cazuri la 1000 de pacienți). Datele recente din *New England Journal of Medicine*<sup>99</sup> modifică ușor aceste niveluri de risc pentru pacienții care au virusul JC, după cum urmează:

- Fără utilizare de imunosupresoare în trecut și expunere 1-24 luni: 0,56 per 1,000 (interval de încredere CI 95%, 0.36 până la 0.83)
- Fără utilizare de imunosupresoare în trecut și expunere 24-48 luni: 4.6 per 1,000 (CI 95%, 3.7 până la 5.6)
- Utilizare de imunosupresoare în trecut și expunere 1-24 luni: 1.6 per 1,000 (CI 95%, 0.91 până la 2.6)
- Utilizare de imunosupresoare în trecut și expunere 25-48 luni: 11.1 per 1,000 (CI 95%, 8.3 până la 14.5)

Imunosupresoarele în acest context includ mai mulți agenți care au fost folosiți generic pentru a trata atacurile SM severe, inclusiv mitoxantrone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide și mycophenolate mofetil.

Ca atare este recomandat ca persoanele care încep tratamentul cu natalizumab să își facă [testul de anticorpi JCV](#).

#### **Testul de anticorpi JCV**

Testul de anticorpi JCV stabilește dacă o persoană a fost expusă la virusul JC depistând anticorpi; o persoană care are anticorpi pentru virusul JC are risc crescut de LMP, iar în caz că testul este negativ riscul este foarte scăzut. În 2011 a fost introdus un test comercial pentru virusul JC, iar înregistrarea natalizumab sugerează ca pacienții să fie testați înainte de a începe tratamentul și apoi periodic pe parcursul tratamentului pentru a depista infecțiile noi. Testul face acum parte din procedura standard de verificare pentru cei ce încep terapia cu natalizumab și poate reduce semnificativ riscul de LMP.

Testul nu arată dacă o persoană va face sau nu LMP. Indică doar riscul relativ al unui individ, iar această informație poate fi folosită pentru a lua decizii legate de tratament. Dacă testul e pozitiv, sănătatea persoanei va fi monitorizată atent pe parcursul tratamentului cu natalizumab.

Până în noiembrie 2013 au fost 418 cazuri confirmate de LMP.<sup>100</sup> Pe baza acestor date, riscul de LMP este de 1 la 10 000 dacă pacientul are testul JCV negativ. Dacă pacientul are testul JCV pozitiv, riscul său crește la 1 la 1429 în primii doi ani, 1 la 189 pentru lunile 25–48 și 1 la 164 pentru lunile 49–72. Dacă pacientul are testul JCV pozitiv și a făcut și tratamente imunosupresive în trecut, riscul lor de LMP este de 1 la 556 în primii doi ani și 1 la 89 pentru următoarele 25-48 de luni.

Întreruperea planificată a terapiei cu natalizumab poate reduce riscul de LMP, dar nu există studii controlate care să fi examinat efectele întreruperii tratamentului cu natalizumab. RESTORE a fost un studiu explorator parțial controlat față de placebo care a examinat activitatea SM în timpul unei întreruperi de 24 de săptămâni a tratamentului cu natalizumab.<sup>101</sup> În ciuda utilizării altor terapii, RMN și activitatea clinică au arătat că SM a reapărut în timpul întreruperii natalizumab la unii pacienți care nu mai avuseseră recăderi de cel puțin un an. Ca atare, întreruperea natalizumab pare să crească riscul recăderilor SM sau activitatea bolii vizibilă la RMN prin comparație cu continuarea tratamentului.

#### **3.8.4 Observații pentru asistenți**

Chiar dacă natalizumab poate fi foarte eficient, există o serie de precauții care trebuie luate și asistentul trebuie să fie pregătit să îl sfătuiască adecvat pe pacient și, dacă este cazul, să

organizeze testarea pentru anticorpii pentru virusul JC înainte de tratament sau în timpul lui.

Pacientul trebuie să fie îndrumat în ceea ce privește posibilele reacții adverse care pot apărea între perfuzii ca să le declare adecvat. Pacienții care iau natalizumab și cei care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți în ceea ce privește semnele și simptomele timpurii ale LMP (de ex. slăbiciune progresivă a unei părți a corpului sau stângăcia membrelor, tulburări vizuale, modificări ale gândirii, memoriei și orientării care duc la confuzie și schimbări de personalitate, simptome cognitive sau psihiatrice).<sup>35</sup>



Natalizumab i.v. la 4 săptămâni are efecte semnificative asupra SMRR comparativ cu placebo și este în general bine tolerat. Conform indicațiilor EMA, este folosit pentru SMRR cu evoluție rapidă sau pentru cei cu boala activă în timpul administrării TMB de linie întâi.

## 3.9 Mitoxantrone

### 3.9.1 Introducere

Imunosupresorul mitoxantrone a fost studiat și pentru persoanele cu SM și, deși nu este aprobat pentru utilizare în multe țări, a fost aprobat în SUA și alte locuri pentru a fi folosit în caz de înrăutățire SMRR, SMPR și SMSP și poate fi folosit și în alte contexte.

Mitoxantrone se administrează de obicei ca injecție intravenoasă cu doza de 12 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei luni (Tabelul 16).<sup>102</sup>

| Denumirea generică | Denumirea comercială | Calea de administrare | Doza                | Frecvența administrării |
|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Mitoxantrone       | Novantrone, Generics | i.v.                  | 12mg/m <sup>2</sup> | O dată la 3 luni        |

**Tabelul 16: Mitoxantrone pentru SM**

### 3.9.2 Eficiența

Un studiu pe pacienții cu SMRR sau SMSP în curs de înrăutățire a arătat că mitoxantrone reduce progresia dizabilității comparativ cu placebo.<sup>102</sup> Deși endpoint-ul acestui studiu a fost diferit de cele folosite în alte studii despre TMB, evaluarea ratei anuale de recăderi a arătat o reducere cu 63% în primul an față de placebo și cu 68% pentru al doilea an (reducere de 66% pentru cei doi ani combinați). Mai mult de jumătate dintre pacienți nu au avut recăderi (57%) față de 37% la cei cu placebo la finalul celui de-al doilea an al studiului.<sup>102</sup>

Alte studii mai mici au confirmat efectul tratamentului la aceste populații.<sup>103</sup>

### 3.9.3 Reacții adverse

Până la 75% dintre pacienții care primesc mitoxantrone suferă de greață și vărsături. Pe lângă suprimarea măduvei osoase (leucopenie), mitoxantrone este asociată și cu modificări ale funcției cardiace (insuficiență cardiacă congestivă, fracție de ejeție ventriculară stângă scăzută).<sup>104</sup> Ca urmare, se recomandă să nu fie folosit pentru pacienții cu SM care au o funcție a ventriculului stâng sub limita normală<sup>105</sup> și se recomandă monitorizare înainte de terapie și în timpul acesteia. Aceasta trebuie să includă o evaluare a fracției de ejeție ventriculare stângi și un ECG.<sup>105</sup> Sunt necesare analize de sânge complete înainte de fiecare administrare.

În plus, la persoanele cu SM nu trebuie administrată o doză mai mare<sup>105</sup> de 140 mg/m<sup>2</sup>; aceasta este echivalentă cu puțin peste 11 doze după orarul recomandat sau cu 3 ani de tratament.

La o monitorizare a peste 800 de pacienți cu SM care au primit mitoxantrone, s-a înregistrat un caz de insuficiență cardiacă congestivă și 5% din pacienți au avut reduceri asimptomatice ale fracției de ejeție ventriculară stângi, care în cazul a 11 pacienți a fost persistentă. Au fost de asemenea două cazuri de leucemie legată de tratament.<sup>106</sup> Aceste probleme și mai ales aprobarea fingolimod și natalizumab înseamnă că mitoxantrone nu mai este luat în considerare de obicei drept terapie de primă linie pentru SMRR.

### 3.9.4 Observații pentru asistenți

Mitoxantrone este un imunosupresiv și se recomandă ca prepararea și administrarea să urmeze pașii solicitați pentru chimioterapia citotoxică.<sup>103</sup> Medicii ar trebui să aibă experiență în folosirea citotoxicelor și de obicei se recomandă ca mitoxantrone să fie administrat ca soluție i.v. lent pentru a reduce riscul de cardiotoxicitate.<sup>103</sup> Pacienții care au grețuri și vărsături pot avea de câștigat din administrarea de terapie antiemetică, iar în unele centre aceasta poate fi dată profilactic înainte de prima doză. Așa cum este descris în secțiunea 3.9.3, pacientul are nevoie și de o evaluare ECG și de analize de sânge complete înainte de fiecare doză de mitoxantrone.<sup>103</sup> În timpul perfuziei este important să fim vigilenți față de orice semne de diapedeză, deoarece în cazuri extreme aceasta poate conduce la necroza țesuturilor.<sup>103</sup>



Mitoxantrone este un imunosupresor care poate fi folosit pentru SMRR, SMPR sau la cei cu forme de SMRR care se agravează. Durata terapiei este limitată la 3 ani deoarece există riscul de toxicitate cumulativă care afectează funcția cardiacă și risc de leucemie.



Cum ați sprijini persoana cu SM să ajungă să aibă așteptări rezonabile, realiste de la tratamentele propuse?

Persoana cu SM trebuie să înțeleagă că diferitele TMB reduc rata recăderii cu aproximativ o treime. Asta înseamnă că o persoană cu SM poate să aibă în continuare recăderi. Nicio terapie nu funcționează pentru toți pacienții și este greu de prezis dacă un medicament va fi de ajutor pentru un individ anume.

Tratamentul cu TMB este unul de lungă durată și eficiența nu este imediată. Persoanele cu SM trebuie să înțeleagă acest lucru și trebuie să le fie reamintit la fiecare consultație. Asistentul poate folosi analogia unei investiții pe termen lung – nu există nicio răsplată imediată, dar beneficiile se văd cu timpul.

Persoanele cu SM sunt deseori vulnerabile și citesc site-uri îndoielnice în căutarea unei „vindecări”. Este foarte important să le oferim persoanelor cu SM informații corecte, bazate pe date de cercetare, despre diferitele opțiuni de tratament și să le recomandăm site-uri de internet „bune”.

## 3.10 Teriflunomide

### 3.10.1 Introducere

Teriflunomida, o TMB orală, a fost aprobată în august 2013 pentru tratamentul SMRR. Previne diviziunea celulelor cu divizare rapidă de la a progresa în faza de reproducere ADN a ciclului celulei. Dat fiind că limfocitele T sunt celule cu diviziune rapidă, ele sunt afectate de teriflunomidă așa că rămân mai puține care să invadeze SNC și să atace neuronii.

| Denumirea generică   | Denumirea comercială | Calea de administrare | Doza  | Frecvența administrării |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------|-------------------------|
| <b>Teriflunomidă</b> | Aubagio              | Oral                  | 14 mg | Zilnic                  |

**Tabelul 17: Teriflunomidă pentru SM**

### 3.10.2 Eficiența

Rezultatele studiului TEMSO au arătat o reducere semnificativă a ratei anuale de recădere și a acumulării dizabilității atât pentru doza de 7 mg, cât și pentru cea de 14 mg zilnic față de placebo.<sup>107</sup> Ambele doze de teriflunomidă au dus la scăderea ratei anuale de recădere cu aproximativ o treime față de placebo. Doza mai mare (14 mg zilnic) a redus riscul de progresie a dizabilității (menținut 12 săptămâni) cu 30%.

Un al doilea studiu, TOWER, a arătat o reducere semnificativă a ratei de recădere și a acumulării dizabilității cu doza de 14 mg față de placebo.<sup>108</sup> Doza mai mare a redus rata recăderii cu 36% față de placebo și a redus riscul de progresie a dizabilității (menținut 12 săptămâni) cu 31,5%. Rezultatele principale ale acestor studii sunt expuse în tabelul 18.

| Studiul      | Doza              | Reducerea ratei anuale de recădere* (%) | Pacienți fără recăderi după 2 ani (%) | Reducerea progresiei bolii* (%) |
|--------------|-------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------|
| <b>TEMSO</b> | 14 mg oral zilnic | 31.5                                    | 57                                    | 30                              |
| <b>TOWER</b> | 14 mg oral zilnic | 36                                      | 52                                    | 31,5                            |

\*față de placebo

**Tabelul 18: Eficiența teriflunomidei pentru SMRR<sup>107,1083</sup>**

Un studiu de faza III, TENERE, a comparat două doze de teriflunomidă cu interferon beta 1a la 324 de persoane timp de 2 ani.<sup>109</sup> Teriflunomida nu a demonstrat o superioritate semnificativă statistic față de interferon în reducerea riscului de eșec al tratamentului (endpoint-ul compozit principal al studiului). Cu doza mai mare de teriflunomidă (14 mg), 37,8% din pacienți au avut recăderi confirmate sau întrerupere permanentă a tratamentului în perioada de 2 ani față de 42,3% dintre pacienții tratați cu interferon. În general, pacienții au declarat satisfacție mai mare și oboseală mai redusă cu teriflunomidă față de IFNβ-1a.

| Studiul              | Doza                      | Eșec la săptămâna 48 (%) | Rata anuală de recădere (%) |
|----------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Teriflunomidă</b> | 14 mg oral zilnic         | 37                       | 0,26                        |
| <b>IFNβ-1a</b>       | 44 μg SC<br>3 x săptămână | 33                       | 0,22                        |
| <b>Valoarea-p</b>    |                           | NS                       | NS                          |

**Tabelul 19: Eficiența teriflunomidei față de IFNβ-1a IM**

Cel mai recent studiu de fază III, „TOPIC”, a analizat efectul teriflunomidei față de placebo la pacienții cu primele simptome clinice de SM.<sup>110</sup> Studiul a alocat aleator 618 pacienți cu SCI să primească 7 mg sau 14 mg de teriflunomidă pe zi sau placebo. Durata medie a expunerii la teriflunomidă în TOPIC a fost de aproximativ 16 luni. Studiul a concluzionat că teriflunomida a redus semnificativ riscul de progresie la SM clinic definită la pacienții cu SCI. Rezultatele au arătat o reducere cu 37% față de placebo în progresia la SM clinic definită (endpoint-ul principal) la pacienții care au luat doza de 7 mg și o reducere cu 43% cu doza de 14 mg. S-a observat de asemenea o reducere semnificativă de 30-35% pentru endpoint-ul secundar, anume recăderi clinice sau leziuni vizibile la RMN, pentru ambele doze.

Împreună cu rezultatele TEMSO și TOWER, aceste date susțin efectul benefic al teriflunomidei la pacienții cu SMRR precoce și pe parcursul bolii.

### 3.10.3 Reacții adverse

Cele mai frecvente efecte adverse asociate cu tratamentul sunt creșterea nivelului de alanin aminotransferaza, alopecie, diaree, gripă, greață și parestezii. Teriflunomida este contraindicată la pacienții cu disfuncții hepatice grave, pe baza rapoartelor apărute după lansarea pe piață care arată că ficatul poate fi afectat grav, inclusiv atac hepatic fatal la pacienții cu artrită reumatoidă tratată cu leflunomide.

### 3.10.4 Observații pentru asistenți

Avertismentele de sănătate pentru teriflunomidă includ creșterea enzimelor hepatice și posibila hepatotoxicitate, precum și riscul de teratogenicitate. Ca atare există o serie de teste de laborator care trebuie făcute înainte de tratament și în timpul acestuia.

| Momentul                                  | Parametrii ce trebuie monitorizați   |
|---|--|
| <b>Înainte de începerea tratamentului</b> | Hemogramă completă și teste hepatice (până la 6 luni înainte)<br>Tensiunea arterială<br>Teste de tuberculoză latentă<br>Test de sarcină  |
| <b>După începerea tratamentului</b>       | Analize hepatice în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni hemogramă completă dacă sunt semne/simptome de toxicitate hematologică<br>Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale |

**Tabelul 20: Indicații pentru monitorizare preventivă în tratamentul cu teriflunomidă**

Pacienții trebuie să fie sfătuiți să informeze asistentul imediat dacă au simptome hepatice (greață, vărsături, dureri de stomac, pierderea apetitului, oboseală, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare), probleme cutanate grave (înroșire sau descuamare), infecții (febră, oboseală, dureri corporale, frisoane, greață, vărsături) sau boală interstițială pulmonară.

Pacienții trebuie de asemenea învățați să anunțe personalul medical dacă apar simptome de neuropatie periferică (amorțeală sau furnicăături la mâini sau picioare diferite de simptomele SM), probleme renale (dureri sub coaste), nivel de potasiu ridicat (greață sau palpitații) sau hipertensiune arterială. Este de asemenea important ca pacienții să consulte personalul medical înainte să ia orice alte medicamente noi. Sfătuiți pacienții să evite vaccinurile cu vaccinuri vii în timpul tratamentului și după acesta, dacă nu au consultat medicul.

### Contracepția și sarcina

Pe baza datelor obținute în studii pe animale, există un risc crescut de a avea un copil cu defecte congenitale dacă se administrează tratament cu teriflunomidă în timpul sarcinii. FDA clasifică teriflunomide printre medicamentele care prezintă cel mai înalt risc pentru sarcină. Teriflunomida rămâne în sânge o perioadă îndelungată după încetarea tratamentului, deci acest risc poate continua pentru până la doi ani. Femeile de vârstă fertilă trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de începerea terapiei. Trebuie de asemenea să folosească metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului și încă doi ani după întreruperea teriflunomide.

Femeile care suspectează că sunt însărcinate în timp ce iau teriflunomide sau în cei doi ani după încetarea tratamentului trebuie să ia legătura cu personalul medical imediat pentru un test de sarcină. Dacă testul confirmă sarcina, nivelul teriflunomide în sânge poate fi redus rapid la un nivel sigur prin administrarea anumitor medicamente (cholestiramină sau cărbune activ). Femeile care doresc să rămână însărcinate trebuie să înceteze tratamentul cu teriflunomidă. Înlăturarea teriflunomidei poate fi grăbită prin folosirea medicamentelor menționate anterior. Un test de sânge poate confirma dacă nivelul de teriflunomidă este suficient de scăzut încât pacienta să poată încerca să rămână însărcinată în siguranță.

Bărbații sunt sfătuiți să nu conceapă cu partenerele lor în timpul terapiei deoarece teriflunomida se poate transmite în spermă și nu sunt informații suficiente despre absorbția transvaginală. Ca atare toate persoanele care iau teriflunomidă trebuie să folosească contracepția cu strictețe.

## 3.11 Dimethyl Fumarat

### 3.11.1 Introducere

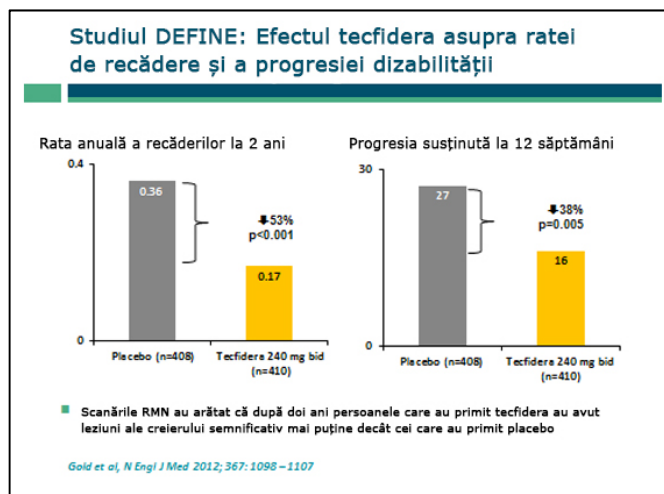
Dimethyl fumarat (DMF) este o TMB orală aprobată cel mai recent pentru tratamentul SM recurent remisivă. Doza de început pentru DMF este de 120 mg oral de două ori pe zi timp de 7 zile, după care crește la 240 mg oral de două ori pe zi. DMF și-a demonstrat eficiența ca terapie de linia întâi și trebuie luat în considerare ca atare când vine vorba de alegerea tratamentului pentru persoane cu SMRR. Se crede că DMF acționează în SM prin mai multe mecanisme potențiale. S-a descoperit că induce apoptoza celulelor T, posibil protejează împotriva stresului oxidativ, inhibă adeziunea moleculelor și posibil mută răspunsul imunitar înspre un răspuns Th-2 (celule T ajutătoare).

| Denumirea generică | Denumirea comercială | Calea de administrare | Doza  | Frecvența administrării |
|--------------------|----------------------|-----------------------|---|-------------------------|
| Dimethyl Fumarat   | Tecfidera            | Oral                  | 120 mg x 2/zi<br>7 z, apoi<br>240 mg x 2/zi | De două ori pe zi       |

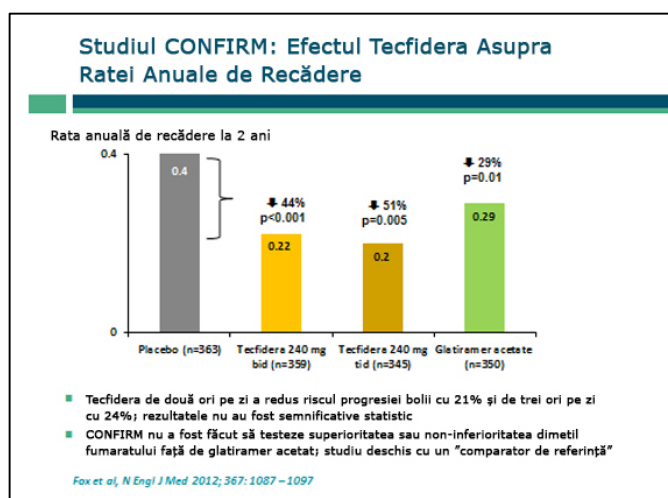
**Tabelul 21: Dimethyl fumarat pentru SM**

### 3.11.2 Eficiența

Studiul DEFINE (determinarea eficienței și siguranței fumaratului oral pentru SMRR) a comparat DMF 240 mg de două ori pe zi cu placebo.<sup>111</sup> Endpoint-ul principal al studiului a fost îndeplinit, iar proporția pacienților care au avut recăderi până la sfârșitul anului al doilea a fost 27% pentru DMF și 46% pentru placebo ( $P<0.001$ ). În plus, endpoint-urile secundare privind rata anuală de recădere și timpul scurs până la progresia dizabilității au fost semnificative. Rata anuală de recădere a fost de 0,17 pentru DMF și 0,36 pentru placebo ( $P<0.001$ ), corespunzând cu o reducere relativă de 53% pentru brațul DMF, iar progresia confirmată a dizabilității survenită pe parcursul studiului de 2 ani a fost de 16% pentru DMF și 27% pentru placebo ( $P=0.005$ ). Mai mult, au fost reduse comparativ cu placebo măsurătorile RMN ale leziunilor T2 noi sau mărite de volum și numărul leziunilor cu captare de gadolinium.



CONFIRM (Comparatorul și un fumarat oral pentru SMRR) a comparat DMF 240 mg de două ori pe zi cu placebo și a inclus și un comparator de referință, un studiu deschis cu glatiramer acetate 20 mg subcutanat zilnic.<sup>112</sup> Endpoint-ul principal, rata anuală de recădere, a fost semnificativ mai scăzută pentru DMF 0,22 de două ori pe zi cu 0,29 pentru glatiramer acetate și 0,4 pentru placebo, demonstrând o reducere relativă de 44% pentru dimethyl fumarate ( $p<0.001$ ) și 29% pentru glatiramer acetate ( $p=0.01$ ). A existat de asemenea o reducere semnificativă a leziunilor T2 noi sau mărite de volum pentru toate subgrupele de tratament din studiu comparativ cu placebo ( $p<0.001$  pentru fiecare comparație). Spre deosebire de studiul DEFINE, în studiul CONFIRM nu a fost nicio diferență semnificativă în progresia dizabilității comparativ cu placebo.



Nu există studii clinice care să compare direct DMF cu alte TMB. Totuși, Hutchinson et al. au făcut de curând o meta-analiză folosind comparații pe tratamentele mixte.<sup>113</sup> Comparațiile pe tratamente mixte sunt folosite de obicei în absența comparațiilor directe satisfăcătoare care să permită analiza mai multor studii clinice. Investigatorii au analizat date din 27 de studii clinice randomizate ale tratamentelor de modificare a bolii folosind doze standard aprobate de FDA și au arătat că DMF 240 mg de două ori pe zi reduce semnificativ rata anuală de recădere comparativ cu placebo, interferon, glatiramer acetate și teriflunomidă. Nu s-a găsit nicio diferență semnificativă între DMF și fingolimod. Natalizumab a fost superior DMF în reducerea ratei anuale de recurență.



### 3.11.3 Reacții adverse

DMF poate cauza bufeuri (de ex. încălzire, înroșire, mâncărimi și/sau senzație de arsură). 40% dintre pacienții care iau DMF raportează bufeuri, de severitate scăzută până la medie. Pot fi reduse bufeurile dacă DMF se ia în timpul mesei. DMF poate cauza și reacții gastrointestinale (de ex. greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și dispepsie). Cele mai frecvente reacții gastrointestinale descrise în studiile clinice au fost: dureri abdominale (18% față de 10%), diaree (14% față de 11%), greață (12% față de 9%). Frecvența efectelor secundare a scăzut pe măsură ce terapia este administrată de mai mult timp. DMF nu a fost asociat cu un risc crescut de complicații maligne, infecții serioase sau infecții oportuniste.

A fost raportat un caz de LMP la o persoană care a luat dimethyl fumarate.<sup>114</sup> Persoana, care ulterior a decedat de la complicații de pneumonie, luase dimethyl fumarate mai mult de patru ani. Nu este clar deocamdată dacă dimethyl fumarate a fost direct responsabil sau dacă au fost alți factori care au cauzat acest caz de LMP. Biogen colaborează cu autoritățile de autorizare pentru a se asigura că informațiile folosite când se prescrie dimethyl fumarate includ avertismente adecvate.

| Reacții adverse raportate pentru Tecfidera 240 mg BID cu o incidență ≥2% față de placebo | Tecfidera (n=769) | Placebo (n=771) |
|--|-------------------|-----------------|
| <b>Tulburări ale sângelui sau sistemului limfatic</b>                                    |                   |                 |
| Limfopenie   | 2%                | <1%             |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>   |                   |                 |
| Durere abdominală  | 18%               | 10%             |
| Diaree   | 14%               | 11%             |
| Greață   | 12%               | 9%              |
| Vărsături  | 9%                | 5%              |
| Dispepsie  | 5%                | 3%              |
| <b>Tulburări vasculare</b>   |                   |                 |
| Bufeuri  | 40%               | 6%              |
| <b>Tulburări ale pielii sau țesutului subcutanat</b>                                     |                   |                 |
| Prurit   | 8%                | 4%              |
| Erupții  | 8%                | 3%              |
| Eritem   | 5%                | 1%              |
| <b>Analize</b>   | 6%                | 4%              |
| Albumină în urină  | 4%                | 2%              |
| Valori crescute ale aspartat aminotransferazei   |                   |                 |

**Tabelul 22: Reacții adverse în timpul terapiei cu dimethyl fumarat pentru SMRR**

### 3.11.4 Observații pentru asistenți

Se recomandă o hemogramă completă înainte de tratamentul cu DMF, care trebuie repetată anual pentru monitorizare. Dacă se recomandă clinic, trebuie făcute hemograme complete suplimentare. Dacă pacientul dezvoltă o infecție serioasă, trebuie luată în considerare întreruperea terapiei DMF.<sup>115</sup>

Analiza urinei trebuie făcută înainte de începerea tratamentului cu DMF, după 6 luni de tratament și apoi o dată la 6 până la 12 luni, după cum se recomandă clinic. Trebuie verificate și transaminazele hepatice cu până la 6 luni înainte de tratament. În timpul tratamentului, se recomandă testarea transaminazelor după 6 luni și apoi la 6 până la 12 luni, după cum se recomandă clinic.<sup>115</sup>

Dimethyl fumarat poate fi luat în timpul meselor sau în afara lor, dar administrarea în timpul mesei reduce frecvența bufeurilor. Capsulele trebuie înghițite întregi și intacte, nu zdrobite sau mestecate; este interzisă presărarea conținutului unei capsule peste mâncare. Tratamentul preventiv cu aspirină poate reduce severitatea bufeurilor, dar metoda nu este descrisă în prospectul medicamentului.

Dimethyl fumarat este clasat în categoria de sarcină C; nu există studii adecvate și controlate pe femeile însărcinate. Studiile pe animale au arătat probleme în supraviețuirea puilor, creșterea lor, maturizarea lor sexuală și funcțiile neurocomportamentale. Toate pacientele care încep tratamentul cu DMF trebuie deci să fie sfătuite să folosească contracepția în mod adecvat. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului cu dimethyl fumarat, pacienta trebuie încurajată să se înscrie în Registrul de Sarcină Tecfidera.<sup>115</sup>

## 3.12 Alemtuzumab

### 3.12.1 Introducere

Alemtuzumab este un anticorp monoclonal umanizat, aprobat în septembrie 2013 pentru tratamentul pacienților adulți care au SMRR cu boala activă definită prin simptome clinice sau vizibile la RMN. Alemtuzumab are un program de dozare și administrare inovator care constă în două doze de tratament anual. Prima doză este administrată ca perfuzie intravenoasă în 5 zile consecutive, iar a doua în 3 zile 12 luni mai târziu.

| Denumirea generică | Denumirea comercială | Modul de administrare | Doza   | Frecvența administrării |
|--------------------|----------------------|-----------------------|--|-------------------------|
| <b>Alemtuzumab</b> | Lemtrada             | IV                    | 12 mg/zi 5 zile în prima cură și apoi 3 zile a doua cură după un an. | Anual                   |

**Tabelul 23: Alemtuzumab pentru SM**

### 3.12.2 Eficiența

Două studii pivot de fază III au comparat tratamentul cu alemtuzumab cu tratamentul cu interferon beta-1a subcutanat la pacienții cu SMRR care aveau boala activă și fie abia începeau tratamentul (CARE-MS I), fie avuseseră recăderi în timp ce luau alt tratament (CARE-MS II). La CARE-MS I, alemtuzumab a fost semnificativ mai eficient decât interferon beta-1a la reducerea ratei anuale de recădere; diferența observată în întârzierea progresiei dizabilității nu a atins niveluri semnificative statistice.<sup>116</sup> În CARE-MS II, alemtuzumab a fost semnificativ mai eficient decât interferon beta-1a în a reduce rata de recădere anuală și acumularea dizabilității a fost încetinită semnificativ la pacienții care au primit alemtuzumab față de interferon beta-1a.<sup>117</sup>

| Obiective                           | Interferon Beta 1a | Alemtuzumab | Rate Ratio (95% CI) | Valoarea P |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|---------------------|------------|
| <b>Rata recăderilor (%)</b>         | 40                 | 22          | 0.45 (0.32 – 0.63)  | <0.0001    |
| <b>Fără recăderi după 2 ani (%)</b> | 59                 | 78          | -                   | <0.0001    |
| <b>Dizabilitate acumulată (%)</b>   | 11                 | 8           | 0.70 (0.40 – 1.23)  | Ns         |

**Tabelul 24: Rezultatele principale care arată eficiența în CARE-MS I<sup>116</sup>**

| Obiective                           | Interferon Beta 1a | Alemtuzumab | Rate Ratio (95% CI) | Valoarea P |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|---------------------|------------|
| <b>Rata recăderilor (%)</b>         | 51                 | 35          | 0,51 (0.39 – 0.65)  | <0.0001    |
| <b>Fără recăderi după 2 ani (%)</b> | 47                 | 65          | -                   | <0.0001    |
| <b>Dizabilitate acumulată(%)</b>    | 20                 | 13          | 0,58 (0.38 – 0.87)  | 0.0098     |

**Tabelul 25: Rezultatele principale care arată eficiența în CARE-MS II<sup>117</sup>**

Un studiu recent a evaluat un subgrup de pacienți din CARE-MS II care aveau formele cele mai active ale bolii – două sau mai multe recăderi în anul de dinainte de alocare și 1 sau mai multe leziuni cu captare de

gadolinium ca punct de referință.<sup>118</sup> Rezultatele au arătat că 24% dintre pacienții dificil de tratat care au primit alemtuzumab nu mai aveau semne de boală activă după cei doi ani ( $P = 0.0002$ ) față de 0% dintre pacienții la fel de greu de tratat care luau interferon. Lipsa de activitate a bolii a fost definită ca lipsă a recăderilor, lipsă de acumulare a dizabilității, măsurate pe Scala Extinsă de Evaluare a Dizabilităților (EDSS), și faptul că nu au apărut leziuni noi cu captare de gadolinium sau leziuni T2 hiperintense noi sau mărite. Ca atare, se pare că este de folos pentru pacienții cu SM care sunt cel mai greu de tratat.

### 3.12.3 Reacții adverse

Cele mai frecvente efecte adverse ale alemtuzumab sunt reacțiile asociate cu perfuzia, infecțiile (ale tractului respirator superior și ale tractului urinar), limfopenia și leucopenia. Pot să apară complicații autoimune grave la pacienții care primesc alemtuzumab, inclusiv boli ale tiroidei și trombocitopenie, care necesită monitorizare și gestionare atentă. Există acum un program comprehensiv de monitorizare și gestionare a riscului pentru toți pacienții tratați cu alemtuzumab pentru a asigura depistarea precoce și tratarea acestor reacții autoimune. Selectarea atentă a pacienților și programele de monitorizare structurate permit gestionarea eficientă a pacienților și obținerea unor rezultate favorabile când sunt cântărite riscurile și beneficiile.

### 3.12.4 Observații pentru asistenți

Asistenții trebuie să fie conștienți de toate efectele secundare potențiale ale alemtuzumab. Principalele probleme sunt infecțiile și apariția altor boli autoimune (anomalii ale tiroidei, purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) și posibil nefropatii, inclusiv sindromul Goodpasture). Este necesară monitorizarea pentru depistarea timpurie a acestor potențiale efecte secundare – acesta este un rol crucial al asistentului specializat în SM. O astfel de monitorizare implică teste de laborator de rutină și educarea cu răbdare a pacienților pentru ca efectele secundare să poată fi identificate prompt și gestionate înainte să apară complicații semnificative. Programul de administrare neregulat al alemtuzumab poate reprezenta o provocare pentru asistenți, care trebuie să îi încurajeze pe pacienți să vină la controale de rutină și să țină legătura cu personalul medical.<sup>119</sup>

## 3.13 Alte terapii noi

Terapia pentru SM este un domeniu care evoluează rapid și sunt multe substanțe la care se lucrează acum și care ar putea să înceapă să fie utilizate pentru tratament în curând. Acestea includ terapii orale precum laquinimod și siponimod<sup>120</sup> și agenți parenterali precum daclizumab, ocrelizumab și ofatumumab<sup>121</sup>. Cele mai multe dintre acestea sunt testate pentru SMRR; avem în continuare o deficiență de terapii care să aibă efect asupra cursului bolii în forma progresivă.<sup>121</sup>



## 3.14 Rezumat

- Există o serie de TMB pentru pacienții cu SMRR, adecvate și pentru pacienții cu SCI sau cu boală ușor activă, pentru cei cu boala foarte activă și de asemenea pentru cei la care nu funcționează terapia de primă linie.
- Pentru cei mai mulți pacienți cu SMRR terapia inițială va fi IFN $\beta$  sau glatiramer. Acestea se administrează ca injecție subcutanată sau intramusculară și asistentul joacă un rol important în a-l învăța pe pacient să își autoadministreze TMB, folosind o seringă cu ac sau un autoinjector.
- În unele țări pentru SMRR, agentul oral fingolimod sau natalizumab sunt folosiți ca alternative la IFN $\beta$  sau glatiramer, iar în alte țări fingolimod și natalizumab sunt folosiți pentru pacienții la care boala progresează în timp ce iau terapii de primă linie (de ex. IFN $\beta$ ) sau pentru cei cu forme foarte active de SMRR.
- Pentru pacienții cu SMSP care continuă să aibă recăderi, s-a folosit IFN $\beta$ -1b și în unele centre pacienților li se administrează același tratament atâta vreme cât există beneficii clinice. Se poate folosi și mitoxantrone pentru SMSP sau SMPR, deși doar pentru perioade de timp limitate, având în vedere îngrijorările legate de toxicitate pe termen lung.

- Este important ca pacienții să fie informați despre posibilele reacții adverse, cum să gestioneze cele mai frecvente astfel de reacții și când trebuie să le raporteze centrului de îngrijire pentru SM sau medicului generalist.
- În plus, fiecare TMB are cerințe specifice pentru controalele de rutină și testele care trebuie făcute și e important ca pacienții să fie informați și monitorizați adecvat ca să respecte toate aceste proceduri.



#### ***Teme de învățare reflexivă:***

- Ce TMB sunt folosite pentru persoanele cu SM în centrul medical în care lucrați? Cum veți sprijini pacienții să ia TMB așa cum le sunt prescrise și cum vă veți asigura că sunt pe deplin informați în ce privește potențialele avantaje ale terapiei, precum și potențialele reacții adverse?

---



---



---

- Cum ar putea introducerea terapierilor orale schimba rolul pe care îl aveți în relația cu pacienții, comparativ cu cei care primesc TMB parenteral?

---



---



---

## 4 Tratarea simptomelor SM

### 4.1 Obiective de învățare



În această secțiune vom trece în revistă gestionarea simptomelor SM. După ce parcurgeți această secțiune, veți fi capabil în mai mare măsură să:

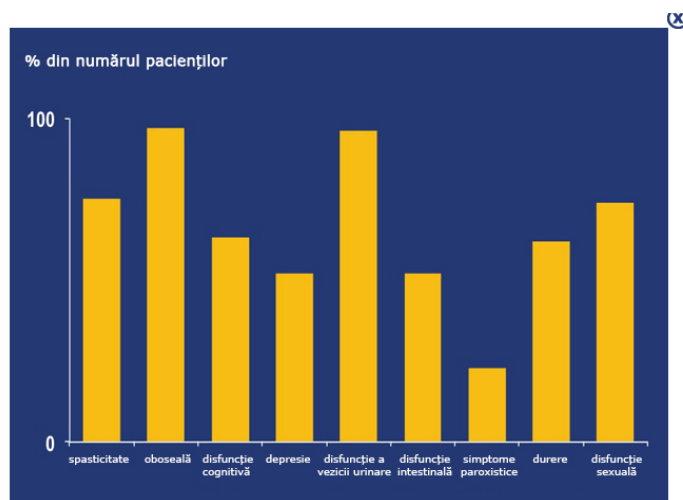
- Rezumați simptomele pe care pot să le aibă persoanele cu SM
- Descrieți gestionarea acestor simptome.

### 4.2 Introducere: Importanța gestionării simptomelor

#### Intro

Persoanele cu SM au o serie de simptome care sunt rezultatul progresiei anterioare a bolii (Figura 13)<sup>1</sup>.

Este important de știut că aceste simptome pot să nu se îmbunătățească doar cu TMB și este nevoie de terapii individualizate de gestionare a simptomelor pentru a obține beneficii mai rapide în ceea ce privește gestionarea simptomelor și calitatea vieții.<sup>2</sup> Dacă îmbunătățim simptomele, pacienții pot să își mențină calitatea vieții și capacitatea de a desfășura activitățile cotidiene și de a-și păstra locul de muncă.<sup>2,3</sup>



**Figura 13: Simptomele SM<sup>1</sup>**

Gestionarea simptomelor este o parte importantă a îngrijirii celor cu SM; dacă nu sunt tratate, simptomele pot afecta semnificativ calitatea vieții pacienților și capacitatea lor de a participa pe deplin la viața cotidiană și de a continua să lucreze.<sup>1,3</sup> În plus, simptomele pot duce la apariția altor simptome; de exemplu oboseala va face ca pacientul să facă mai puțină mișcare, ceea ce poate duce la spasticitate, constipație și depresie.<sup>1</sup> Disfuncția vezicii urinare, alt simptom frecvent la persoanele cu SM, poate afecta pattern-ul de somn, ceea ce la rândul său poate afecta cogniția și riscă să agraveze depresia.

Pentru a rupe așa-numitul „ciclu de simptome” e nevoie de o abordare individualizată care se concentrează pe nevoile pacientului și care poate cuprinde terapii cu medicamente și/sau terapii nemedicamentoase, precum și comunicarea eficientă cu pacientul. Ca atare, asistentul specializat pe SM este un membru important al echipei multidisciplinare (EMD) și poate contribui la satisfacerea nevoilor individuale ale pacientului în mod eficient.<sup>1</sup>



Asistentul specializat în SM este un membru important al EMD și poate contribui la satisfacerea eficientă a nevoilor individuale ale pacientului.

Pentru a oferi sprijinul optim și sfaturi adecvate persoanelor cu simptome SM, asistentul medical trebuie să fie conștient de variantele de tratament disponibile și, în cazul terapiei medicamentoase, de înțelegerea potențialelor avantaje ale terapiilor, cunoașterea regimurilor de administrare tipice și potențialele reacții adverse pe care poate să le manifeste pacientul.

Secțiunile următoare rezumate câteva dintre terapiile folosite tipic pentru cele mai frecvent descrise simptome ale persoanelor cu SM. Sunt importante și strategiile de îngrijire paliativă și deci această secțiune trebuie parcursă împreună cu modulul 5 (Îngrijire și sprijin).

## 4.3 Mersul pe jos

### 4.3.1 Informații generale

Diminuarea capacității de a merge pe jos este unul din semnele asociate cu SM și poate afecta mai mult de trei sferturi dintre persoanele cu SM.<sup>122,123</sup> Pierderea capacității de a merge pe jos face ca pacienții să aibă nevoie de ajutor pentru a se deplasa sau de un scaun cu roțile, ceea ce duce la dificultăți în desfășurarea activităților de zi cu zi și la pierderea calității vieții pacienților.<sup>123-125</sup> Mai mult, există un efect semnificativ asupra familiei sau îngrijitorului pacientului.<sup>126</sup>



Diminuarea capacității de a merge pe jos este unul din semnele cele mai importante asociate cu SM.

### 4.3.2 Gestionarea

Abordarea obișnuită în ceea ce privește gestionarea simptomelor este recuperarea fizică, cu tratamentul spasticității acolo unde este cazul.<sup>123</sup> Tratamentul spasticității poate ajuta la mers îmbunătățind tonusul muscular, dar nu are impact asupra problemelor fundamentale ale mersului.<sup>88</sup> În stagiile avansate ale SM, s-ar putea să fie inevitabilă folosirea fotoliului rulant electric.<sup>127</sup>

### 4.3.3 Fampridina

**Fampridina** este un tratament nou aprobat de EMEA pentru îmbunătățirea mersului la persoanele cu SMRR și SMSP. În două teste clinice, 35% și 43% dintre pacienți au răspuns la tratament.<sup>128,129</sup> La acești pacienți, viteza de mers pe jos a crescut cu aproximativ 25% (aproximativ 15.5 cm/secundă) pe o distanță de 25 de yarzi (7,5 m). Această tabletă cu eliberare treptată se ia de două ori pe zi, la interval de 12 ore.<sup>130</sup>

#### **Îmbunătățirea mersului pe jos**

Eficiența fampridine a fost măsurată folosind testul 'Timed 25-foot Walk' (T25FW, „Plimbarea de 25 de yarzi cronometrată”). Viteza de mers a pacienților a fost cronometrată pe 25 de yarzi și un pacient a fost definit ca răspunzând la tratament dacă a mers cu o viteză mai mare la cel puțin trei dintre cele patru vizite din timpul tratamentului, comparativ cu vitezele maxime fără tratament.<sup>128,129,131</sup> Rezultatele studiilor de fază III au fost foarte similare; proporția pacienților cu îmbunătățiri a crescut cu fampridine (34.8% față de 8.3% și 42.9% față de 9.3%,  $p < 0.001$  în ambele studii). Cei cu îmbunătățiri și-au crescut viteza de mers cu aproximativ 25%, sau o creștere de aproximativ 0.51 yarzi/secundă (aproximativ 15.5 cm/secundă). A fost folosită și Scala 12 de mers pe jos în SM (MSWS-12) pentru a evalua răspunsul pacienților și s-au observat îmbunătățiri și pe această măsurătoare la pacienții tratați cu fampridine, corelat cu răspunsul la tratament definit folosind T25FW, care a fost endpoint-ul principal.

**Fampridina** funcționează prin îmbunătățirea capacității neuronilor de a transmite un semnal și ca atare acționează ameliorând problemele neurologice asociate cu demielinizarea.<sup>129,131,132</sup>

#### **Fampridina**

Fampridina blochează canalul de potasiu,<sup>131,132</sup> ceea ce prelungește durata influxului de  $\text{Na}^{++}$  și ca atare potențialul de acțiune al nervilor, reducând cantitatea de curent necesară pentru a transmite un semnal nervos. În plus, crește și influxul de calciu la capetele nervilor, ceea ce poate îmbunătăți transmiterea semnalelor la alți nervi sau mușchi.<sup>131</sup>

Fampridina este excretată prin rinichi. Ca atare, chiar dacă nu există niciun risc dovedit de interacțiune cu alte medicamente metabolizate de ficat, există riscuri crescute pentru pacienții cu reducere a funcției renale; fampridina nu trebuie folosită la pacienții cu clearance de creatinină  $< 80$  ml/min. Se recomandă evaluarea funcției renale înainte de a începe terapia la pacienții mai în vârstă.

<sup>130</sup>

Chiar dacă fampridina este de obicei bine tolerată, prin mecanismul de acțiune al fampridinei acesta poate cauza convulsii (atacuri). Într-adevăr, au fost raportate convulsii în timpul utilizării fampridinei, mai ales în studiile timpurii în care s-au folosit doze mai mari (de ex. 20 mg) și testele clinice nu au putut să confirme amploarea riscului la administrarea a două doze zilnice de 10 mg de preparat aprobat de fampridină cu eliberare treptată.<sup>128-131</sup> Pacienții care au avut convulsii în trecut nu trebuie să primească tratament cu fampridină.<sup>130</sup>

Reacțiile adverse cele mai frecvente la fampridină sunt blânde și trec fără tratament specific. Cele mai frecvente reacții raportate sunt amețelile/probleme de echilibru, tremor, insomnie, anxietate, oboseală, durere de spate și tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, constipație).<sup>128-131</sup>

Nu au fost raportate sarcini în timpul utilizării de fampridine, dar studiile pe animale au arătat reacții adverse care au afectat fătul și se recomandă să se evite utilizarea fampridinei în timpul sarcinii.<sup>130</sup>

## **4.4 Spasticitatea**

### **4.4.1 Informații generale**

Până la trei sferturi dintre persoanele cu SM au spasticitate, iar mușchiul afectat depinde de localizarea leziunilor SM.<sup>1</sup> Spasticitatea este asociată cu o serie de simptome suplimentare precum durere, disfuncții intestinale sau ale vezicii urinare; spasticitatea afectează semnificativ capacitatea indivizilor de a continua să desfășoare activitățile cotidiene.<sup>1,133</sup> Spasticitatea poate compensa slăbiciunea musculară la persoanele cu SM și ca atare tratamentul poate revela această slăbiciune.<sup>1</sup>

### **4.4.2 Gestionarea**

În cazul pacienților afectați de spasticitate, pot fi de ajutor fizioterapia și un plan de exerciții conceput atent. Exercițiile fizice trebuie planificate cu grijă în colaborare cu experții în recuperare și trebuie să includă exerciții de flexibilitate, exerciții aerobice și exerciții de relaxare.<sup>1,134</sup>

Terapia de primă linie este de obicei baclofen sau tizanidine<sup>1,2</sup> (**Tabelul 26**).



| Agentul           | Doza   | Reacțiile adverse  | Observații  |
|-------------------|--|--|---|
| <b>Baclofen</b>   | Doza inițială: 5mg oral de 2 – 3 ori pe zi.<br>Titrare: nu mai des de o dată la 3 zile<br>Doza eficientă tipică: 20 mg 3 x zi.<br>Doza maximă: 100 mg, cu excepția cazului în care pacientul este în spital sub atentă supraveghere medicală.<br><sup>135</sup> Poate fi nevoie de până la 200 mg zilnic. <sup>2</sup> | Cele mai multe apar la începutul tratamentului:<br>Sedare<br>Toropeală<br>Greață<br><br>Mai puțin frecvent:<br>Uscăciunea gurii<br>Amețeli<br>Oboseală<br>Confuzie<br><br>Rar:<br>Parestezii<br>Depresie<br><br>Mai ales în cazul pacienților cu epilepsie, poate să apară o scădere a pragului la care apar convulsii.<br><br>E posibilă exacerbarea problemelor psihiatrice; pacienții cu probleme psihiatrice preexistente trebuie tratați cu precauție și observați atent <sup>135</sup> | Înghițirea tabletelor cu lapte sau mâncare ajută la ameliorarea greței.<br><br>Efectul baclofen asupra tensiunii arteriale poate fi amplificat de utilizarea concomitentă a terapiilor antihipertensive; ca atare, trebuie folosit extrem de precaut în cazul pacienților care primesc tratament pentru hipertensiune. <sup>135</sup>   |
| <b>Tizanidina</b> | 3-4 ori pe zi <sup>1</sup><br><br>Doza inițială: 1mg sau 2mg înainte de culcare (din cauza riscului de sedare); de trei sau patru ori pe zi<br>Titrare: nu mai mult de jumătate din doză pe săptămână, în funcție de reacție.<br>Doza maximă: 12mg (doză unică) și nu mai mult de 32 mg zilnic <sup>1,136</sup>        | Sedare<br>Hipotensiune<br>Amețeală<br>Oboseală<br>Greață și tulburări gastrointestinale (constipație)<br><br>Mai rar: halucinații și slăbiciune <sup>1,136</sup>   | Pacienții trebuie avertizați că alcoolul poate agrava efectele sedative ale tizanidinei.<br><br>Impactul tizanidinei asupra tensiunii arteriale poate fi mai serios la pacienții care iau tratament antihipertensiv; se recomandă precauție.<br><br>Din cauza riscului (scăzut) de disfuncție hepatică, trebuie făcute teste ale funcției hepatice înainte și în timpul terapiei la doze mai mari de 12 mg pe zi. <sup>136</sup><br><br>Este nevoie de precauție la întreruperea tizanidinei deoarece au fost depistate cazuri de hipertensiune ca reacție la întrerupere. <sup>136</sup> |

**Tabelul 26: Agenți de primă linie folosiți pentru spasticitate**

Baclofenul și tizanidina administrate oral au efecte similare asupra spasticității. <sup>1</sup> Într-o analiză sistematică,<sup>137</sup> datele despre baclofen au fost descrise ca fiind limitate, dar s-au observat reduceri în spasticitate cel puțin în câteva studii. <sup>137</sup> Sunt și dovezi că baclofenul îmbunătățește diversitatea mișcărilor, frecvența spasmelor și posibil mersul. Nu sunt dovezi că baclofenul ar îmbunătăți capacitatea funcțională.

Deși datele pentru tizanidină au fost descrise ca fiind mai complete, eficiența a fost descrisă ca fiind similară, dat fiind că în unele studii au fost demonstrate îmbunătățiri la testul cu pendulul și testul de spasticitate, precum și în tonus. Din nou, ca și în cazul baclofen, nu a fost depistat niciun impact asupra capacității funcționale.<sup>137</sup> O analiză a studiilor comparative nu arată nicio diferență între tizanidină și baclofen.<sup>137</sup>

În cazul pacienților non-ambulatori care nu răspund la baclofen sau tizanidină, se poate ca dantrolene să aibă efect asupra spasticității; datele sunt totuși limitate.<sup>1,137</sup> Reacțiile adverse frecvente (slăbiciune și probleme gastrointestinale) sunt piedici în calea utilizării dantrolene,<sup>137</sup> iar riscul de anomalii ale funcției hepatice face ca pacienții să aibă nevoie de monitorizarea frecventă a funcției hepatice.<sup>1</sup> Pentru spasticitate poate fi folosit și diazepam, dar chiar dacă este la fel de eficient ca baclofenul și tizanidina, cauzează efecte adverse mai frecvent, printre care sedare și slăbiciune.<sup>137</sup> Pacienții cărora li se prescrie diazepam trebuie să fie avertizați în ceea ce privește reacția de sedare și trebuie să fie sfătuiți să ia medicamentul seara înainte de culcare.<sup>1</sup>

Nabiximol este un extras de cannabis care acționează asupra receptorilor canabinoizi din creier și din măduva spinării. Este autorizat pentru SM ca terapie complementară pentru persoanele a căror spasticitate și spasme nu au răspuns la celelalte medicamente disponibile.<sup>138,139</sup> Este disponibil ca spray oral. Printre efectele secundare se numără amețeala, somnolența și senzația de ușoară durere de cap. Ocazional, spray-ul poate cauza sensibilitate în gură și ca atare e important ca locul în care se aplică spray-ul să fie schimbat regulat. Cam jumătate dintre persoanele cu SM vor răspunde pozitiv la nabiximol; se poate observa cam la o săptămână după începerea tratamentului dacă pacientul răspunde sau nu. Doza poate fi controlată ulterior variind numărul de administrări zilnice.

Terapiile combinatorii pot fi utile pentru a minimiza dozele luate din fiecare agent și ca atare severitatea potențială a reacțiilor adverse.<sup>1</sup> Pacienții pot totuși să aibă nevoie de ajutor pentru a face un plan de tratament, dat fiind că medicamentele au planuri de administrare diferite.

Pacienții care nu mai răspund la medicamentele administrate oral sau care nu mai tolerează terapiile pot să se simtă mai bine cu tratamentul cu baclofen administrat intratecal. Pompa cu baclofen este o pompă cu cateter programabilă implantată chirurgical care duce baclofenul direct în spațiul intratecal unde circulă lichidul din jurul măduvei spinării. Cei mai mulți utilizatori spun că pompa programabilă nu cauzează disconfort, nu este restrictivă și nu afectează mobilitatea. După o injecție pentru testare, pompa poate fi folosită pentru continuarea administrării.<sup>1</sup> S-a demonstrat că baclofen administrat intratecal ajută la ameliorarea înțepenirii și spasmelor, mai ales la spasticitatea bilaterală a picioarelor.<sup>1,134</sup>

Întreruperea bruscă a baclofen intratecal a dus la simptome de sevraj, printre care febră mare, stare mentală alterată, spasticitate de recul exagerată și rigiditate musculară, care în cazuri rare s-a agravat până la rabdomioliză, insuficiență multiplă de organe și deces. Pacienții și cei care îi îngrijesc trebuie să fie informați cât este de important să respecte ședințele de reumplere și să fie învățați care sunt semnele timpurii ale sevrului după baclofen. Pacienții cu risc posibil mai ridicat (de ex. cu leziuni ale măduvei spinării la T6 sau mai sus, cu dificultăți de comunicare sau care au avut simptome de sevraj în trecut de la baclofen oral sau intratecal) trebuie să beneficieze de atenție suplimentară.

Toxina botulinică a fost folosită de mulți ani, deși nu este făcută în acest scop, pentru gestionarea spasticității la persoanele cu SM, pe baza rezultatelor studiilor pe pacienții care au avut atacuri cerebrale, unde s-a dovedit eficientă.<sup>2</sup> În unele țări anumite preparate pot fi aprobate pentru spasticitate sau chiar pentru spasticitatea specifică SM. Tratamentul cu toxină botulinică este luat în considerare doar ca soluție de avarie dacă celelalte terapii au eșuat. Printre reacțiile adverse descrise se numără dificultăți la înghițire, vorbire sau respirație, oboseală și slăbiciune – cea din urmă în special fiind motiv de îngrijorare la pacienții cu SM.<sup>2</sup>

## **4.5 Fatigabilitatea**

### **4.5.1 Informații generale**

Majoritatea persoanelor cu SM raportează oboseală.<sup>1</sup> Aceasta reduce semnificativ calitatea vieții și capacitatea de a continua munca salariată.<sup>139,140</sup> Până la o treime dintre persoanele cu SM declară că

fatigabilitatea este simptomul care îi deranjează cel mai mult, iar oboseala poate să ducă la instalarea sau înrăutățirea altor simptome, inclusiv depresie, pierdere a funcției cognitive și prin impactul pe care îl are asupra capacității de a face mișcare, slăbiciune musculară.



Până la o treime dintre persoanele cu SM declară că oboseala este simptomul care îi deranjează cel mai mult; fatigabilitatea poate să ducă la instalarea sau înrăutățirea altor simptome, inclusiv depresie, pierdere a funcției cognitive și, prin impactul pe care îl are asupra capacității de a face de mișcare, slăbiciune musculară.

#### 4.5.2 Gestionarea

Terapia nemedicamentoasă pentru fatigabilitate poate cuprinde o vestă de răcire, spații cu aer condiționat și dușuri răcoroase sau băuturi reci pentru a reduce temperatura ridicată. În plus, exercițiile aerobice și terapia ocupațională pot și ele să fie de ajutor pacienților cu oboseală (Figura 14).



Figura 14 : Gestionarea fatigabilității<sup>1</sup>

Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea oboselii se face prin stimularea SNC cu methylphenidate, modafinil, amantadine și, chiar dacă nu este disponibil în prea multe țări, dextroamphetamine<sup>1</sup> (Tabelul 27).

| Agentul           | Doza   | Reacții adverse  | Observații                       |
|-------------------|--|--|----------------------------------|
| <b>Amantadine</b> | 100 mg de două ori pe zi.<br><br>Dacă intervine toleranța se ia o pauză de 2-3 săptămâni pentru a prelungi beneficiile terapeutice. <sup>1</sup> | În general bine tolerat (<10% din pacienți întrerup terapia în studiile clinice)<br><br>În general ușoare:<br>Vise intense<br>Greață<br>Hiperactivitate<br>Anxietate<br>Insomnie<br>Constipație<br>Erupții | De regulă terapie de primă linie |

|                  |   |  |  |
|------------------|---|--|--|
|                  |   | Mult mai rar:<br>Halucinații <sup>1</sup>  |  |
| <b>Modafinil</b> | 100-200 mg zilnic<br>(de obicei a doua doză este<br>luată înainte de ora 14<br>pentru a evita insomniile) | În general bine tolerat.<br><br>Cel mai frecvent:<br>Greață<br>Constipație<br>Iritabilitate<br>Agitație<br>Pierderea poftei de mâncare <sup>1</sup><br><br>Insomnia este o reacție<br>posibilă, dar nu a fost raportată<br>în testele pentru SM <sup>141</sup><br><br>Reacții rare, dar grave: reacții<br>cutanate, reacții psihiatrice și<br>hipertensiune <sup>141</sup> |  |

**Tabelul 27: Terapii medicamentoase pentru oboseală**

Niciunul dintre acești agenți nu este aprobat pentru gestionarea oboselii la persoanele cu SM,<sup>1,141</sup> de pildă methylphenidat este recomandat pentru tratamentul ADHD, modafinil pentru somnolență excesivă la pacienții cu narcolepsie, iar amantadina e folosit pentru profilaxia și tratamentul simptomelor de gripă.

Amantadina este cel mai adesea considerată drept terapia de primă linie pentru oboseală.<sup>141,142</sup> Patru studii clinice de scurtă durată despre amantadină au arătat cum funcționează acest medicament și au raportat ameliorări ale oboselii și faptul că pacienții preferă amantadina față de placebo.<sup>141,142</sup> În ansamblu, între 20-40% dintre persoanele cu SM cu oboseală moderată au resimțit reducerea pe termen scurt a oboselii cu amantadină.<sup>1,2,143</sup>

S-a demonstrat că modafinil ameliorează oboseala în trei studii principale.<sup>144-46</sup> Totuși, alte două studii nu au găsit nicio îmbunătățire față de placebo.<sup>147,148</sup> Agenția europeană de reglementare (EMA) declară că beneficiile modafinil sunt mai mari decât riscurile doar în cazul narcolepsiei.<sup>141</sup>

## 4.6 Disfuncții ale vezicii urinare

### 4.6.1 Generalități

Multe persoane cu SM au disfuncții ale vezicii urinare.<sup>1,149</sup> Leziunile SM duc la instabilitatea mușchiului detrusor și la probleme ale sfincterului care pot duce la simptome de vezică hiperactivă (frecvența urinară, incontinență) sau probleme de retenție urinară<sup>1,150</sup>; vezica hiperactivă/instabilitatea detrusorului este problema mai frecvent întâlnită, raportată de circa 60% dintre persoanele cu SM.<sup>150</sup>

### 4.6.2 Evaluare: Rolul asistentului medical implicat în SM

Pacienții pot ezita să raporteze incontinența și alte probleme ale vezicii urinare pentru că mulți oameni pot simți jenă sau rușine în legătură cu aceste aspecte. Este important deci ca asistentul medical să fie pregătit să deschidă subiectul cu pacienții și să se gândească cum poate purta aceste discuții cu grijă și discreție. Întrebările simple îi pot ajuta pe pacienți să vorbească despre simptomele lor într-un mediu deschis și de încredere.<sup>151</sup>



Pacienții pot ezita să raporteze incontinența și alte probleme ale vezicii urinare și este important ca asistentul să fie pregătit să deschidă discuția cu pacienții.

### 4.6.3 Gestionarea

Gestionarea problemelor vezicii și a celor intestinale solicită o abordare comprehensivă și holistică ce folosește intervenții în mai mulți pași. Deși terapia comportamentală și exersarea vezicii (de ex. exercițiile Kegel) pot fi de folos pentru pacienții cu vezica hiperactivă, cei mai mulți vor avea nevoie de terapie medicamentoasă – componenta principală a terapiei fiind agenții anticolinergici ca oxybutinin, tolterodine, solifenacin, trospium sau antidepressive triciclice.<sup>1,152</sup> Chiar dacă avem date care arată că aceste medicamente tratează vezica hiperactivă, sunt mai puține informații pentru folosirea lor pentru persoanele cu SM.<sup>152</sup> O recenzie sistematică a identificat doar cinci studii, dintre care doar un studiu pe oxybutinin a demonstrat eficiență semnificativă asupra frecvenței urinare.<sup>152</sup>

Terapia anticolinergică este asociată cu efecte secundare tipice precum uscăciunea gurii, vedere încețoșată și constipație, iar unele date arată că agenții mai noi (de ex. tolterodine, fesoterodine, darifenacin, trospium și solifenacin) sunt asociați mai rar cu simptomele anticolinergice problematice, iar unii permit ajustarea dozei pentru a ajunge la un compromis acceptabil între eficiență și tolerabilitate.<sup>151,153</sup> În plus, agenții mai vechi antimuscarinici au fost asociați cu modificări cognitive; acest lucru este mult mai rar la agenții mai noi, mai ales la trospium.

#### Exercițiile Kegel

Exercițiile Kegel pot fi de ajutor atât pentru bărbații, cât și pentru femeile care au probleme cu scăpări de urină sau cu incontinență fecală. Scopul exercițiilor Kegel este să îmbunătățească tonusul muscular prin întărirea mușchilor pubococcigieni ai planșeului pelvin. Exercițiile Kegel pot fi făcute oricând și oriunde. Cele mai multe persoane preferă să le facă în poziția întins sau așezat. După 4-6 săptămâni, cele mai multe persoane observă o oarecare îmbunătățire, dar pot trece până la 3 luni înainte să se observe beneficii clinice. Instrucțiuni pentru exercițiile Kegel:<sup>151</sup>

- Trageți sau strângeți mușchii pelvieni ca și cum ați încerca să opriți fluxul de urină
- Mențineți câteva secunde
- Relaxați și repetați
- Faceți cel puțin trei seturi de 10 contracții în fiecare zi

Pentru cei care nu răspund la terapia de primă linie sau care au forme recurente de infecții urogenitale poate fi necesară trimiterea la un medic urolog.<sup>1</sup> Printre strategiile de tratament care pot fi luate în considerare pentru pacienții care nu răspund la terapia anticolinergică se numără „stimularea nervului tibial transcutanat posterior” (PTNS/TPTNS), care poate fi folosită de unii urologi pentru a oferi control pe termen lung al hiperactivității vezicii fără reacțiile adverse ale terapiei anticolinergice.<sup>154</sup> Într-un studiu al PTNS efectuat pe 70 de persoane cu SM, sesiunile zilnice de TPTNS timp de 3 luni au dus la îmbunătățire observabilă clinic pentru peste 80% din pacienți.<sup>155</sup> Totuși, nu este posibil să definim cu certitudine rolul adecvat al acestei terapii în primul rând din cauza designului deficient al studiilor, ceea ce înseamnă că nu poate fi realizată compararea cu rigurozitate a analizelor din majoritatea acestor studii.

#### „Stimularea nervului tibial transcutanat posterior” (PTNS/TPTNS)

Această procedură presupune că pentru tratarea vezicii urinare hiperactive trebuie inserat un ac subțire într-un nerv chiar deasupra gleznei. Prin ac se transmite un curent electric de intensitate scăzută care este transportat apoi la nervii care controlează funcția vezicii urinare.

Pentru pacienții cu vezică urinară hiperactivă persistentă, inclusiv cei cu SM<sup>157-159</sup>, se folosește tot mai des toxina botulinică pentru ameliorarea simptomelor.<sup>156</sup> Într-un studiu pe pacienți cu SM, trei sferturi au raportat îmbunătățiri clinice, iar jumătate din pacienți au declarat succes deplin (continență completă). Non-răspunsurile au fost mai frecvente în rândul pacienților cu SM avansată.<sup>159</sup> În acest studiu nu au fost declarate complicații ca urmare a terapiei, dar printre complicațiile posibile se numără durerea, infecțiile tractului urinar și hematurie.<sup>157,159</sup>

#### Toxina botulinică

Pentru tratarea hiperactivității vezicii urinare, toxina botulinică este diluată în soluție salină și injectată în cantități mici în mușchiul detrusor, evitând trigonul, în timpul cistoscopiei. Se oferă analgezie, de ex. prin inhalarea de anestetic precum nitrous oxide și pacienții trebuie învățați să folosească cateterul singuri pentru că poate surveni o creștere a volumului rezidual postmictional.

Incontinența nocturnă și nevoia de a urina frecvent în timpul nopții sunt două dintre cele mai neplăcute probleme asociate cu deficiențele urinare. Pentru cei mai mulți pacienți cu SM, simptomele sunt ușurate semnificativ dacă iau un antimuscarinic oral înainte de culcare. Uneori dificultățile persistă și poate fi mai eficient pentru noapte desmopressin, care reduce volumul de urină produs de rinichi peste noapte (perioada când sunt cei mai productivi). Acționează timp de 3-6 ore și nu prezintă riscuri când este luat exact cum este prescris. Desmopressin este de obicei luat ca spray. Poate fi folosit în timpul zilei, dar este esențial ca utilizatorul să înțeleagă pericolul de a reține prea multă apă dacă este folosit mai mult de o dată la 24 de ore. Nu trebuie prescris persoanelor peste 65 de ani.

Poate fi necesar ca pacienții care suferă de retenție să învețe să folosească cateterul singuri și sunt date care arată că pot fi de un oarecare ajutor antagoniștii  $\alpha$ -adrenergici.<sup>1,149</sup>

## 4.7 Disfuncții intestinale

### 4.7.1 Generalități

Printre simptomele intestinale în SM se numără constipația, senzația imperioasă de defecare și incontinența fecală. Scaunele moi care nu sunt cauzate de vreo infecție sau de medicamente sunt de obicei rezultatul blocajelor de materii fecale, unde scaunul mai moale din partea mai îndepărtată a intestinului se scurge pe lângă blocaj. Constipația este forma cea mai frecventă de simptom intestinal și este definită drept defecare rară, incompletă sau cu dificultăți.

### 4.7.2 Evaluarea: Rolul asistentului medical implicat în SM

Gestionarea disfuncției începe cu o evaluare efectuată de către personalul medical, urmată de o colaborare continuă cu individul pentru a construi o abordare care să satisfacă nevoile sale personale. Factorii care pot contribui la apariția constipației sunt mobilitatea redusă, reducerea intenționată a aportului de lichide pentru a minimiza incontinența urinară, medicamentele anticolinergice luate pentru simptomele vezicii urinare concomitente și obiceiurile alimentare defectuoase. Incontinența fecală poate să apară ca rezultat al diminuării senzației perineale și rectale, slăbirii capacității sfincterului, acumulării de fecale care duce la supraîncărcare și revărsare, sau o combinație între acești factori.

### 4.7.3 Gestionarea

Recomandările generale pentru gestionarea disfuncțiilor intestinale în SM sunt ca pacientul să mențină o dietă bogată în fibre, să consume suficiente lichide, să aibă o rutină de eliminare și să folosească clisme sau laxative; totuși, există puține dovezi că aceste măsuri ar fi utile.<sup>160</sup> Tratamentul medicamentos pe termen lung pentru prevenirea disfuncțiilor intestinale nu este recomandat și poate duce la obișnuință. Dar tratamentul medicamentos nu poate fi evitat întotdeauna.<sup>161</sup>

Pentru tratamentul incontinenței fecale se folosește stimularea nervului sacral.<sup>162</sup> Această procedură nu a fost studiată sistematic la pacienții cu SM, dar poate fi de un real folos pentru unii dintre aceștia.

## 4.8 Disfuncțiile sexuale

### 4.8.1 Generalități

Funcția sexuală normală implică o serie de factori complecși fizici și psihologici care sunt perturbați cu ușurință în cazul unei boli cronice cum este SM. Problemele sexuale nu sunt doar supărătoare, ci pot să aibă un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților și partenerilor lor.<sup>163</sup> Cea mai prevalentă problemă a

bărbaților cu SM este disfuncția erectilă (DE), care se estimează că afectează până la 70% din pacienți.<sup>164,165</sup>

#### **4.8.2 Evaluarea. Rolul asistentului medical implicat în SM**

Asistentul specializat în SM poate aborda chestiunea sănătății și bunăstării sexuale în mai multe moduri. Un prim pas poate fi normalizarea subiectului prin adresarea unei întrebări deschise, de exemplu: „Multe persoane cu SM găsesc că au niște probleme cu funcția sexuală și este o problemă foarte comună – dvs. ați avut astfel de probleme?” Aceasta poate deschide posibilitatea de a începe imediat o discuție despre sexualitate și relații personale, sau îi poate oferi persoanei posibilitatea să revină când se simte pregătit/ă. Pacienților le pot fi puse la dispoziție informații despre serviciile locale de consiliere și sprijin. Individul și eventualul partener/i trebuie să poată să consulte un specialist în problemele sexuale ca să primească sfaturi despre lubrifianți și utilizarea accesoriilor sexuale, precum și pentru informații generale despre relațiile sexuale.<sup>166</sup>

#### **4.8.3 Gestionarea**

Tratamentele pentru disfuncțiile sexuale ale pacienților cu SM de ambele sexe sunt, în mare, aceleași cu cele disponibile pentru populația generală și depind preponderent de etiologia problemei. Inhibitorii orali de phosphodiesterază 5 (PDE5) pot fi prescriși pacienților cu SM și sunt date care arată că sildenafil poate fi eficient pentru ambele sexe în doză de până la 100 mg, deși datele pentru bărbați sunt mai robuste.<sup>167</sup> Tadalafil are avantajul de a fi eficient pentru până la 36 de ore, ceea ce poate însemna mai puțină planificare și o presiune mai redusă de a desfășura activitatea sexuală după orar. Într-un studiu italian, 78% dintre bărbații cu SM au răspuns pozitiv la dozele de tadalafil de 10-20 mg și au avut îmbunătățiri statistic semnificative ale funcției erectile și ale scorurilor de satisfacție sexuală.<sup>168</sup>

Pentru combaterea uscăciunii vaginale sunt disponibili o serie de lubrifianți locali, geluri și creme, iar terapia cu androgeni cu substanțe precum methyltestosterone sau dehydroepiandrosterone poate ajuta la creșterea libidoului, mai ales la femeile cu concentrații reduse de androgeni.<sup>169</sup> Utilizarea acestora din urmă nu este recomandată totuși pe termen lung din cauza efectelor lor secundare.

Poate să mai contribuie la ameliorarea disfuncției sexuale la femeile cu SM exersarea mușchilor planșeului pelvin, separat sau în combinație cu electrostimularea neuromusculară intravaginală sau cu stimularea nervului tibial transcutanat.<sup>170</sup>

Cea mai importantă intervenție este o discuție deschisă cu pacientul și partenerul său și trimiterea la un specialist dacă se dorește și dacă este necesar.

### **4.9 Depresia**

#### **4.9.1 Generalități**

Mai mult de jumătate dintre persoanele cu SM vor avea la un moment dat în viața lor depresie.<sup>1</sup> Depresia poate fi legată de procesele care constituie boala, de provocările vieții cu SM, de TMB sau de o combinație a acestor factori.<sup>1</sup> Persoanele cu SM suferă de sindroame anxioase mai frecvent și prezintă un risc de sinucidere mai ridicat.

#### **4.9.2 Evaluarea: Rolul asistentului medical implicat în SM**

Persoanele cu SM trebuie să fie monitorizate pentru semne de depresie în timpul consultațiilor și încurajate să raporteze orice simptome asistentului și/sau medicului lor.<sup>1</sup> Există scale și instrumente specifice pentru depistarea depresiei și pentru a evalua cât e de gravă / dacă este nevoie de tratament. Starea de anxietate trebuie luată în considerare pentru că este un indiciu al riscului de depresie, care e cel mai mare în primii cinci ani după diagnosticare. Studiile arată corelații pozitive între scorurile de anxietate și scorurile de depresie, indicând faptul că cele două afecțiuni sunt înrudite. S-a dovedit de asemenea că anxietatea este mai accentuată în perioada din preajma momentului în care este confirmat diagnosticul, mai ales la femei.<sup>171,172</sup>





Persoanele cu SM trebuie să fie monitorizate pentru depresie în timpul consultațiilor de rutină și sprijinite să declare orice simptome sau probleme asistentului și/sau medicului lor generalist.

#### 4.9.3 Gestionarea

Atunci când este cazul trebuie inițiată terapia medicamentoasă pentru depresie, de obicei cu SSRI sau un antidepressiv triciclic.

Reacțiile adverse ale terapiei cu SSRI sunt pierderea apetitului, somnolența sau tulburările de somn, amețeli și tremor, greață, uscăciunea gurii, constipație, diaree, astenie, luare în greutate și disfuncție sexuală. Rareori poate apărea o reacție similară cu un sindrom neuroleptic malign, la începutul terapiei cu SSRI. Simptomele sunt hipertermia și rigiditatea, spasme și confuzie.

Antidepressivele triciclice sunt asociate cu efecte secundare anticolinergice, printre care uscăciunea gurii, pupile dilatate, hiperpirexie, retenție urinară și constipație. Alte reacții sunt amețelile, slăbiciunea și anxietatea/insomnia.

### 4.10 Cognația

#### 4.10.1 Generalități

Afectarea într-o oarecare măsură a funcției cognitive se întâlnește la aproximativ 45-65% din pacienții cu SM. Afectiunea poate debuta în stagiile timpurii ale bolii și cogniția continuă să se deterioreze odată cu progresia bolii.<sup>174</sup> Simptomele principale ale acestor deficite sunt dificultățile de concentrare, epuizarea mentală și oboseala, acțiunile atipice, dificultățile de învățare și de reamintire.

#### 4.10.2 Gestionarea

Nu există medicamente aprobate pentru tratarea deficiențelor cognitive în cazul SM. Utilizarea donepezilului, care este conceput în alt scop, la tratarea a 69 de pacienți cu SM s-a dovedit a avea efecte pozitive, dar acest lucru nu a putut fi confirmat de studii mai mari.<sup>175</sup> Un studiu pe memantină a fost oprit prematur ca urmare a dovezilor că simptomele neurologice s-au înrăutățit în urma tratamentului.<sup>176</sup> Rivastigmina nu a avut efecte semnificative asupra problemelor cognitive la pacienții cu SM în studiile mici făcute până acum, dar în prezent este investigat într-un studiu mai mare multicentric pe 200 de pacienți.<sup>177</sup> Din cauza impactului semnificativ al deficiențelor cognitive asupra fiecărui aspect al vieții, sunt cruciale trimiterea promptă la specialiști pentru evaluare și accesul la sprijin de la experți.

### 4.11 Durerea

#### 4.11.1 Generalități

Persoanele cu SM simt durere mai mult decât s-a crezut în trecut<sup>1</sup>; estimările cele mai recente arată că aproximativ jumătate dintre pacienți resimt o serie de astfel de simptome<sup>178</sup> (Tabelul 28). Pacienților cu SM le este deseori foarte greu să articuleze sau să localizeze durerea sau disconfortul pe care îl resimt.

| Tipul       | Exemple și frecvențe | Tratament         |
|-------------|----------------------|-------------------|
| <b>Acut</b> | Durere paroxistică   | Anticonvulsivante |

|               |   |   |
|---------------|---|---|
| <b>Cronic</b> | Nevralgie trigeminală (1.9–3%)              | Anticonvulsivante sau antispastice          |
|               | Semnul Lhermitte (>25%)                     | Proceduri chirurgicale                      |
|               | Spasme distonice (10–20%)                   | Antispastice                                |
|               | Durere în partea inferioară a spatelui      | Anticonvulsivante                           |
|               | Durere anormală a extremităților            | Antiinflamatoare non-steroidiene            |
|               | Spasme, crampe (obișnuite)                  | Narcotice opioide                           |
|               | Sindrom al durerii regionale complexe (rar) | Blocarea nervilor, antidepresive triciclice |

**Tabelul 28 : Sindroame dureroase în scleroza multiplă<sup>178</sup>**

Durerea acută se poate agrava sau deveni mai frecventă pe măsură ce SM progresează. Durerea paroxistică poate apărea în orice loc în funcție de nervul care este afectat; nevralgia trigeminală poate apărea în cazul a până la 3% dintre pacienți<sup>1</sup>.

#### Nevralgia trigeminală

Nevralgia trigeminală este descrisă ca o senzație facială ca un „șoc electric” care durează câteva secunde până la un minut dar este resimțită de mai multe ori pe zi. E cauzată de semnalizarea nervoasă anormală în nervul trigeminal, care este un nervul principal implicat în sensibilitatea facială.

#### **4.11.2 Gestionarea**

Multe dintre terapiile pentru durere folosite la persoanele cu SM se bazează pe experiență mai degrabă decât pe studii clinice la scară largă<sup>178</sup> și sunt folosiți mai mulți agenți (Tabelul 29).

| Agentul                  | Utilizări tipice în tratamentul SM*  | Efecte adverse obișnuite   |
|--------------------------|--|--|
| <b>Anticonvulsivante</b> |  |  |
| <b>Carbamazepina</b>     | Nevralgie trigeminală<br>Semnul Lhermitte<br>Durere paroxistică‡           | Gust schimbat Ataxie<br>Deprimarea măduvei hematogene<br>Constipație<br>Diplopie<br>Amețeală<br>Dizartrie<br>Tulburări gastrointestinale<br>Hiponatremie<br>Agilitate redusă<br>Sedare |
| <b>Lamotrigina</b>       | Nevralgie trigeminală  | Ataxie<br>Vedere încețoșată<br>Diplopie<br>Amețeală<br>Durere de cap<br>Insomnie<br>Iritabilitate  |
| <b>Pregabalina</b>       | Durere centrală neuropatică<br>Durere paroxistică<br>Nevralgie trigeminală | Vedere încețoșată și pierdere a acuității vizuale<br>Amețeală<br>Vertij  |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | Torpoare/oboseală<br>Schimbări de dispoziție<br>Ataxie/tremor<br>Tulburări<br>gastrointestinale <sup>179</sup> . |
| <b>Gabapentina</b>  | Durere neuropatică centrală<br>Semnul Lhermitte<br>Durere paroxistică<br>Nevralgie trigeminală | Ataxie<br>Diplopie<br>Oboseală<br>Tulburări gastrointestinale<br>Nistagmus<br>Sedare<br>Tremor                   |
| <b>Clonazepam</b>   | Durere paroxistică   | Ataxie<br>Amețeală<br>Letargie<br>Sedare   |
| <b>Antidepresive triciclice</b>   |  |  |
| <b>Amitriptilina</b>  | Durere neuropatică centrală  | Vedere încețoșată<br>Constipație<br>Torpoare<br>Gură uscată<br>Sedare<br>Retenție urinară                        |
| <b>Relaxante musculare</b>  |  |  |
| <b>Baclofen</b>   | Spasme tonice dureroase<br>Nevralgie trigeminală   | Amețeală<br>Oboseală<br>Tulburări gastrointestinale<br>Crize epileptice<br>Torpoare trecătoare<br>Slăbiciune     |
| <p>* Unele medicamente nu sunt disponibile în toate țările; nu neapărat pe baza studiilor publicate.</p> <p>‡ Durerea paroxistică se referă la durerea scurtă, frecventă și standardizată cu instalare subită (ca semnul Lhermitte sau durerea paroxistică pelvină)</p> |  |  |

**Tabelul 29: Medicamentele folosite în mod curent pentru tratarea sindroamelor dureroase în SM<sup>178</sup>**

Pentru durerea acută paroxistică terapia de primă linie sunt antinconvulsivantele; câteva exemple de medicamente folosite sunt carbamazepina, gabapentina, pregabalina, levetiracetam sau lamotrigina<sup>180</sup>.

Carbamazepina poate cauza leucopenie, trombocitopenie și, mai rar, agranulocitoză și anemie. De aceea de obicei se recomandă analize de sânge înainte de tratament.<sup>181</sup> Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze medicului lor orice semne sau simptome care indică infecții (de ex. febră, roșu în gât) sau echimoze/reacții cutanate.<sup>179</sup> Din cauza riscului de anomalii hepatice, se obișnuiește testarea funcțiilor hepatice și a electroliților înainte de terapie și periodic în timpul terapiei, pentru că carbamazepina poate de asemenea cauza hiponatremie.<sup>179</sup> Pacienții tratați cu carbamazepină pot suferi mai multe reacții adverse decât cei tratați cu gabapentină sau lamotrigină și întreruperea tratamentului poate fi mai frecventă în cazul lor.<sup>178</sup>

Pregabalina este o terapie aprobată pentru tratarea durerii centrale și periferice. Doza normală este de 150 mg pe zi, administrată în două sau trei doze, care poate fi crescută la 300 mg pe zi după 3-7 zile și, dacă este nevoie, până la o doză maximă de 600 mg pe zi după încă un interval de 7 zile. Reacțiile adverse la pregabalina sunt similare cu cele la gabapentină, iar în cazul persoanelor cu SM care

primesc pregabalină este important să fie evaluat dacă orice simptome vizuale care apar sunt o reacție adversă la tratament sau un simptom al SM. Dozele mai mari de gabapentină folosite pentru durerea neuropatică pot face ca episoadele să fie mai frecvente sau mai severe decât cu pregabalină – deși nu au fost făcute studii comparative pe persoane cu SM.

#### **Levetiracetam sau lamotrigina**

Alți agenți folosiți (deși nu sunt aprobați pentru durerea neuropatică) au și profiluri diferite pentru reacțiile adverse. Levetiracetam este asociat cu nasofaringită, somnolență, dureri de cap, oboseală și amețeli. În plus, pot apărea anorexie, schimbări de dispoziție (depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate), tremor, probleme gastrointestinale și convulsii.<sup>182</sup> Totuși, de obicei nu sunt necesare analizele de sânge sau ficat înainte de tratament sau în timpul acestuia. În mod similar, lamotrigina poate fi asociată cu agresivitate sau iritabilitate, dureri de cap, amețeli, oboseală, erupții cutanate și tulburări gastrointestinale.<sup>183</sup>

Tratamentul durerii neuropatice la persoanele cu SM este puternic individualizat<sup>1</sup>; pentru durerea paroxistică poate fi nevoie de o terapie combinată, iar durerea trigeminală poate fi tratată cu anticonvulsivante sau antispastice precum baclofen sau misoprostol.<sup>1,180,184</sup> Studiile mici despre opțiunile de tratament pentru nevralgia trigeminală arată că majoritatea pacienților pot avea de câștigat în urma terapiei (carbamazepină, gabapentină, lamotrigină).<sup>178</sup> Antidepresivele triciclice pot fi folosite și ele pentru durerea neuropatică, deși reacțiile adverse pot să fie diverse și semnificative (a se vedea secțiunea *Depresia*).<sup>185</sup> Pentru cei ce nu răspund la tratamentul medicamentos, pot fi luate în considerare proceduri chirurgicale sau decompresia microvasculară.<sup>178</sup>

În general datele arată că aproximativ 50% dintre pacienți pot răspunde la terapia de primă linie cu anticonvulsivante pentru tratarea sindroamelor durerii în SM, dar răspunsul variază mult de la un pacient la altul și e nevoie de monitorizare și evaluare continuă.<sup>178</sup>



Aproximativ 50% dintre pacienți pot răspunde la terapia de primă linie cu anticonvulsivante pentru tratarea sindroamelor durerii neuropate în SM.

Semnul Lhermitte este o senzație de gădilară ca un „șoc electric” prin corp, deseori de-a lungul coloanei atunci când pacientul îndoiește capul.<sup>1</sup> Poate apărea la un sfert până la o treime din pacienții cu SM și dacă e problematic poate fi tratat chirurgical.<sup>1</sup>

Durerea neuropatică cronică este comun întâlnită la persoanele cu SM și, la fel cu durerea neuropatică acută, anticonvulsivantele sunt terapia de primă linie, precum medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene, opioidele, antidepresivele triciclice sau blocarea nervilor.<sup>1,180</sup> Spasmele distonice pot cauza atât durere acută, cât și cronică și pot fi atenuate cu antispastice (a se vedea secțiunea „spasticitatea”).

În funcție de practica medicală locală, pacienții cu durere cronică pot să beneficieze de consultații la clinici specializate în tratamentul durerii, pentru evaluare și gestionarea problemelor. Clinicile specializate oferă tratamente diferite și astfel de clinici nu se găsesc în toate centrele medicale.

## **4.12 Rolul medicinei complementare și alternative**

Medicina complementară și alternativă (MCA) se referă la acele forme de tratament care nu sunt folosite prea des de practica medicală ortodoxă. Complementar se referă la acele tratamente care sunt folosite ca supliment la medicina ortodoxă. Alternativ se referă la acele tratamente care înlocuiesc abordările mai convenționale. Propun înlocuirea termenului de medicină ortodoxă cu medicină convențională sau allopată, termenul de ortodox, utilizat în textul original având în limba română o rezonanță mai mult religioasă

Între o treime și două treimi dintre persoanele cu SM vor folosi medicina complementară și alternativă

din motive diferite și deseori în plus față de terapia convențională.<sup>186</sup> Mulți dintre cei care folosesc medicamente complementare și alternative susțin că au de câștigat din aceste terapii, inclusiv diete, acizi grași omega-3 și antioxidanți.<sup>186</sup> Pacienții declară folosirea MCA cel mai mult în timpul trecerii de la dizabilitatea moderată la cea severă, de exemplu la reducerea distanței maxime pe care pacientul poate să o parcurgă pe jos. În această fază, pacienții pot încerca orice tratament posibil pentru tratarea bolii sau a simptomelor ei, în vreme ce pacienții într-o fază mai avansată a bolii pot să se fi resemnat cu gândul că suferă de o boală incurabilă.<sup>187</sup>

Un studiu recent a arătat că MCA cel mai frecvent utilizate sunt vitaminele/mineralele (89%, n = 24), produsele naturale non-vitamine și non-minerale (NP) (44%, n = 12), tehnicile de relaxare (33%, n = 9) și dietele speciale (30%, n = 8).<sup>188</sup>

Există câteva studii pe acești agenți; este de reținut că unii dintre ei interacționează cu terapiile convenționale (de exemplu, sunătoarea luată cu SSRI convenționale poate cauza sindromul de șoc al serotoninei) (Tabelul 30).<sup>186</sup> Pacienții trebuie să primească informații pe bază de date de cercetare despre MCA astfel încât să poată face o alegere informată și trebuie sfătuiți să își informeze asistentul sau medicul despre terapiile complementare pe care le folosesc, pentru a asigura utilizarea acestora în siguranță și pentru a preveni posibilele interacțiuni periculoase.



Între o treime și două treimi dintre persoanele cu SM vor folosi medicamente complementare și alternative; pacienții trebuie încurajați să raporteze folosirea lor asistentului medical implicat în SM sau medicului.

| Agentul                     | Originea   | Comentarii  |
|-----------------------------|--|---|
| <b>Acizii grași omega-3</b> | Acizi grași esențiali care trebuie obținuți din alimentație (de ex. în, soia, pește și uleiuri de pește precum macrou sau somon) | Un studiu clinic a indicat o tendință de scoruri EDSS mai reduse, dar studiul a fost limitat.<br><br>Pare să fie nu prezinte riscuri; au fost raportate indigestii și supărări gastrointestinale deloc grave. |
| <b>Acidul lipoic</b>        | Antioxidant și supliment alimentar   | Într-un studiu de mici dimensiuni, a ameliorat semnele de inflamație la persoanele cu SM.<br><br>Cele mai frecvente reacții adverse sunt probleme gastrointestinale și dureri de cap deloc grave.             |
| <b>Ginkgo biloba</b>        | Remediu tradițional chinezesc cu plante.   | Deși este controversat faptul că poate avea efecte benefice asupra cogniției, sunt dovezi limitate că ar avea efecte benefice pentru persoanele cu SM.  |

|                     |   |  |
|---------------------|---|--|
|                     |   | Bine tolerat.  |
| <b>Ginseng</b>      | Remediu tradițional chinezesc cu plante.  | Se spune că reduce oboseala, dar nu are efecte benefice demonstrate la pacienții cu SM.<br><br>Dozele mari pot cauza reacții adverse (hipertensiune, agitație, iritabilitate și insomnie).                                       |
| <b>Ceaiul verde</b> | Se spune că ar avea efecte imunomodulatoare.  | Date din studii clinice limitate sau absente pentru pacienții cu SM, dar a început să fie studiat.<br><br>În general bine tolerat, deși dozele mari folosite în studiile pe cancer au dus la probleme hepatice.                  |
| <b>Vitamina D</b>   | Vitamină produsă în piele prin expunerea la razele UV.<br><br>Nivelurile reduse (în alimentație și la analize) sunt asociate cu o creștere a prevalenței SM în studiile epidemiologice.   | Sunt în curs de desfășurare studii clinice care să evalueze efectul asupra pacienților cu SM.<br><br>Unele centre medicale recomandă suplimentarea cu 1000 ui pe zi, mai ales în lunile de iarnă.                                |
| <b>Cannabis</b>     | Poate ameliora durerea și spasticitatea.<br><br>Ingredientul activ, THC, poate fi disponibil ca substanță controlată în unele țări (de ex. pentru a crește apetitul la pacienții cu SIDA, ca antiemetic la pacienții cu cancer) | A fost cercetat în mai multe studii randomizate pentru spasticitate în SM. În general terapia a fost bine tolerată și pacienții au declarat ameliorarea spasticității, dar nu s-au văzut îmbunătățiri la măsurătorile obiective. |
| <b>Sunătoarea</b>   | Se crede că are activitate antidepresivă și o meta-analiză a arătat că este superior placebo și echivalent antidepresivelor convenționale <sup>186</sup>  | În general bine tolerată, dar poate cauza fotosensibilitate și poate interacționa cu alte medicamente prin citocromul P450.  |
| <b>Dieta</b>        | Există multe „diete pentru SM”, care de obicei sugerează grăsimi reduse și/sau consum mare de pește.  | Nu există informații confirmate și este important să ne asigurăm că dietele propuse nu afectează o dietă echilibrată nutrițional în ansamblu.  |

**Tabelul 30: Medicamente complementare și alternative folosite în mod curent<sup>186</sup>**

Academia Americană de Neurologie a publicat de curând un ghid bazat pe studii clinice privind utilizarea MCA în SM.<sup>190</sup> Ghidul abordează mai multe aspecte, inclusiv dacă terapiile MCA ameliorează anumite simptome și previn recăderile sau dizabilitatea; dacă utilizarea MCA agravează SM sau dau reacții adverse serioase; dacă MCA interferează cu terapiile de modificare a bolii folosite pentru SM.

Printre recomandări se află utilizarea orală a extrasului de cannabis pentru simptomele de spasticitate și durere (dar nu pentru durerea centrală neuropatică) (Nivelul A).



### 4.13 Rezumat

- Pe lângă TMB, persoanele cu SM pot să aibă nevoie de o gamă largă de terapii pentru a ameliora simptomele SM.
- Dacă nu sunt tratate, aceste simptome înrăutățesc calitatea vieții și au un impact semnificativ asupra capacității de a desfășura activitățile vieții de zi cu zi.
- Opțiunile de tratament pentru gestionarea simptomelor SM se bazează cel mai adesea pe experiența clinică, mai degrabă decât pe studii clinice.
- Pentru situațiile complexe, poate fi necesară consultarea unui alt specialist, de pildă un urolog pentru problemele vezicii urinare.

| Simptom                               | Tratament  |   | Observații pentru asistenți   |
|---------------------------------------|--|---|---|
| <b>Oboseală</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimularea SNC (pemoline, modafinil)</li> <li>• Amantadine</li> <li>• Inhibitorii recaptării de serotonină noradrenalină (SSRI), ca fluoxetine</li> </ul>                             |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pot apărea agitație și probleme de somn</li> <li>• Ajutați pacienții cu programul de dozare, titrarea treptată în sus a dozei</li> </ul>   |
| <b>Disfuncții ale vezicii urinare</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticolinergice (ca oxybutynin)</li> <li>• Antimuscarinice (ca tolterodine)</li> <li>• α-Blocante (ca terazosin)</li> </ul>   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificați dacă apar infecții ale tractului urinar</li> <li>• Monitorizați retenția</li> <li>• Monitorizați echilibrul de fluide</li> <li>• Urmăriți pattern-ul general de eliminare, luând în considerare posibila contribuție a altor medicamente</li> <li>• Oferiți strategii pentru evitarea unor efecte secundare, de ex. gura uscată</li> </ul>    |
| <b>Disfuncții intestinale</b>         | Constipație <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenți înmuiere scaun</li> <li>• Agenți formare scaun</li> <li>• Mini-clisme</li> <li>• Stimulanți</li> <li>• Supozitoare</li> </ul>                                      | Urgență/diaree <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenți formare scaun</li> <li>• Anticolinergici</li> <li>• Antimuscarinici</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oferiți planuri de exersare; multe dintre medicamente nu pot fi folosite pe termen lung</li> <li>• Țineți cont de efectele medicamentelor care contribuie la probleme, de ex. steroizi sau antibiotice</li> <li>• Țineți cont de problemele de stil de viață</li> <li>• Încurajați sportul și mișcarea</li> <li>• Oferiți sfaturi de nutriție</li> </ul> |
| <b>Durere</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, gabapentină, lamotrigină)</li> <li>• Antidepresive triciclice (amitriptilină, nortriptilină)</li> <li>• Duloxetină clorhidrat</li> </ul> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiți atenți la simptome de sedare</li> <li>• Începeți cu doza mică și titrați treptat</li> <li>• Monitorizați rezultatele; schimbați tratamentul când e nevoie; pot fi de folos îngrijirile cu acceptarea situației</li> </ul>   |



|                     |  |  |
|---------------------|--|--|
| <b>Spasticitate</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniști GABA (baclofen oral sau intratecal)</li> <li>• <math>\alpha</math>-Agoniști (tizanidine)</li> <li>• Anticonvulsivante (diazepam, clonazepam, gabapentină)</li> <li>• Toxină botulinică</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Programați dozele astfel încât să se mențină efectul terapeutic</li> <li>• Titrati doza în sus (mai ales la baclofen)</li> <li>• Urmăriți simptomele de sedare sau cognitive; poate fi nevoie de schimbarea dozei sau a medicamentului</li> <li>• Pot fi de folos combinațiile de medicamente</li> <li>• Pentru baclofen intratecal trebuie inserată chirurgical o pompă programabilă</li> </ul>  |
| <b>Depresie</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSRI și SNPI (de ex. fluoxetină, sertralină, paroxetină, citalopram, duloxetină clorhidrat)</li> <li>• Antidepresive triciclice (de ex. amitriptilină, nortriptilină)</li> <li>• Antidepresive atipice (de ex. venlafaxină, bupropion)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluați tipul și gravitatea depresiei</li> <li>• Țineți cont de efectele medicamentelor care contribuie la problemă (de ex. interferon)</li> <li>• Evaluați situația familială/rețeaua de susținere</li> <li>• Țineți cont de riscul de sinucidere</li> <li>• Promovați utilizarea serviciilor psihiatrice</li> <li>• Anunțați pacientul că efectele medicamentelor se pot simți doar după câteva săptămâni</li> <li>• Sfătuiți pacientul să nu întrerupă tratamentul brusc</li> <li>• Reevaluați pacientul regulat</li> <li>• Paroxetine poate fi luat dimineața sau seara și poate ameliora anxietatea</li> <li>• Monitorizați funcția urinară în timpul tratamentului cu venlafaxină (poate cauza retenție de lichide)</li> </ul> |

**Tabelul 31: Terapii care pot fi folosite pentru gestionarea simptomelor**

- Asistentul trebuie să fie conștient de simptomele pe care poate să le aibă un pacient și să fie pregătit să pună întrebări despre simptomele „personale” despre care pacienții se poate să nu dorească să vorbească din proprie inițiativă.
- Pentru aceasta, asistentul trebuie să construiască o relație bazată pe încredere și să cunoască tipurile de tratament care pot fi folosite.
- În plus pacienții pot decide frecvent să ia remedii complementare și alternative; este important ca echipa de îngrijire pentru SM a pacientului să fie informată despre aceste terapii ca să poată fi oferi sfaturi, dacă este cazul.



### *Teme de învățare reflexivă*

Cum evaluați și stabiliți severitatea simptomelor persoanei cu SM și cum decideți în consecință dacă este nevoie să recomandați o intervenție medicamentoasă?

---

---

---

Ce strategii folosiți ca să vă asigurați că pacienții raportează toate simptomele și descriu adecvat cât sunt de serioase aceste simptome?

---

---

---

Ce factori influențează modul în care alegeți metodele de gestionare a simptomelor SM?

---

---

---



## Rezumatul modului

- Managementul puseului acut se centrează pe inițierea terapiei pentru a rezolva simptomele după caz.
- Acest proces poate include managementul simptomelor pentru recăderi acute/agravări, terapie cu steroizi în doză mare (IV sau oral).
- Pentru pacienții cu SMRR sunt disponibile o serie de TMB care sunt adecvate și pentru cei cu SCI sau boală puțin activă, pentru cei cu boala foarte activă și pentru cei care nu răspund la terapiile de primă linie.
- Pentru cei mai mulți pacienți cu SMRR terapia inițială va fi IFN $\beta$  sau glatiramer. Acestea trebuie administrate prin injecții SC sau IM și asistentul joacă un rol important în a-i învăța pe pacienți să își administreze singuri TMB, folosind fie o seringă cu ac, fie un autoinjector.
- În unele țări pentru SMRR, agentul oral fingolimod sau natalizumab sunt folosiți ca alternative la IFN $\beta$  sau glatiramer, în cazul celor la care boala avansează în timp ce primesc terapie de primă linie (de ex. IFN $\beta$ ) sau al celor cu SMRR foarte activă.
- În cazul pacienților cu SMSP care continuă să aibă recăderi s-a folosit IFN $\beta$ -1b și unele centre medicale vor recomanda ca pacienții să continue să ia aceeași TMB atâta timp cât există beneficii clinice. Pentru SMSP sau SMPR se poate folosi și mitoxantrone, deși doar pentru o perioadă de timp limitată din cauza riscului de toxicitate pe termen lung.
- Este important ca pacienții să fie informați despre reacțiile adverse posibile, cum să gestioneze cele mai frecvente astfel de reacții și când trebuie să aducă aceste reacții la cunoștința centrului de îngrijire pentru SM sau a medicului lor.
- În plus, pentru fiecare TMB există recomandări de monitorizare, evaluare și testare și este important ca pacienții să fie informați și să fie monitorizați ca să ne asigurăm că procedurile sunt respectate.
- Pe lângă TMB, persoanele cu SM pot avea nevoie de terapie pentru ameliorarea simptomelor SM care sunt frecvente și care îi afectează.
- Dacă nu sunt tratate, aceste simptome duc la înrăutățirea calității vieții și au un impact semnificativ asupra capacității de a desfășura activitățile vieții de zi cu zi.
- Posibilitățile de tratament pentru gestionarea simptomelor SM se bazează deseori pe experiența clinică mai degrabă decât pe studii clinice mari.
- În cazurile complexe, poate fi nevoie de sfatul altor specialiști, de exemplu, pentru problemele vezicii urinare, un urolog.
- Asistentul trebuie să cunoască simptomele pe care poate să le manifeste un pacient și să fie pregătit să întrebe despre simptomele posibil „personale” pe care pacienții pot ezita să le aducă în discuție din proprie inițiativă.
- Pentru asta este nevoie ca asistentul să construiască o relație bazată pe încredere și să fie informat în ceea ce privește opțiunile de tratament.
- În plus, pacienții pot decide frecvent să ia remedii complementare și alternative; este important ca echipa de îngrijire pentru SM a pacientului să fie informată de folosirea acestor terapii ca să poată oferi sfaturi, dacă este cazul.



## Referinte

1. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (11 Suppl 5): S12–8.
2. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: Clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S146–53.
3. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: An unmet need. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S139–45.
4. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11):1511–22.
5. NHS England. Clinical commissioning policy: Disease Modifying Therapies for Patients with multiple sclerosis. May 2014. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>
6. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 939–46.
7. Potagas C, Mitsonis C, Watier L, et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1262–8.
8. Matheson B, Porter F. The evolution of a relapse clinic for multiple sclerosis: challenges and recommendations. *Br J of Nursing* 2006; 2 (4):180–186.
9. Liu C, Blumhardt LD. [Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better?](#) *Mult Scler* 1999; 5(1):22–8.
10. Ross AP, Halper J, Harris CJ. Assessing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis: a nursing perspective. *Int J MS Care* 2012; 14(3):148–159.
11. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12):1368–1374.
12. Confavreux C and Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1313–20.
13. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(3): 362–5.
14. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006921.
15. NICE 2003. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8.
16. National Institute of Clinical Excellence UK. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. October 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186>
17. Kopke S, Kasper J, Muhlhauser I, Nubling M, Heesen C. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler* 2009; 15(1):96–104.
18. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, et al. Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7(3): 281–9.
19. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, et al. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52(7): 1479–84.
20. Beck RW and Cleary PA. Optic neuritis treatment trial: One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 773–5.
21. Cleary PA, Beck RW, Bourque LB, et al. Visual symptoms after optic neuritis. Results from the Optic Neuritis Treatment Trial. *J Neuroophthalmol* 1997; 17(1): 18–23.
22. Craig J, Young CA, Ennis M, et al. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74 (9): 1225–30.
23. Burgess M. Improving relapse management in multiple sclerosis: a nurse-led model. *Br J Neurosci Nurs* 2011; 7: 441–4.

24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, *et al.* A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893–9.
25. Nickerson M, Marrie R A. [The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis \(NARCOMS\) Registry.](#) *BMC Neurol* 2013; 13(1):119.
26. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. [Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.](#) *Neurology* 2011; 76(3):294–300.
27. Morrow SA, McEwan L, Alikhani K, Hyson C, Kremenchutzky M. MS patients report excellent compliance with oral prednisone for acute relapses. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(3):352–4.
28. Multiple Sclerosis Nurse Specialist Consensus Committee (1998) Multiple Sclerosis: Best Practices in Nursing Care, New York NY MSNCC
29. Warner, R; Thomas, D and Martin, R (2005) Improving service delivery for relapse management in multiple sclerosis. *British Journal of Nursing* 2005; 14 (14): 746–753.
30. Hanson KA, Agashivala N, Wyrwich KW, *et al.* [Treatment selection and experience in multiple sclerosis: survey of neurologists.](#) *Patient Prefer Adherence* 2014; 8:415–22.
31. 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(7): 1242–9.
32. [Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al.](#) Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503–11.
33. [Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, et al.](#) Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258(7): 1304–11.
34. Gilenya SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24443/SPC/Gilenya+0.5mg+hard+capsules> (accessed 23rd January 2012).
35. Tysabri SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18447/SPC/TYSABRI+300+mg+concentrate+for+solution+for+infusion> (Accessed Jan 23rd, 2012).
36. Bergvall N, Lahoz R, Reynolds T, Korn JR. [Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis.](#) *Curr Med Res Opin* 2014; 30(8):1461–71.
37. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3(6): 397–401.
38. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, *et al.* Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2000; 105(7): 967–76.
39. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, *et al.* Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427(6972): 355–60.
40. Spiegel S and Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(5): 397–407.
41. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, *et al.* The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277(24): 21453–7.
42. Gräler MH and Goetzl EJ. The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors. *FASEB J* 2004; 18(3): 551–3.
43. Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, *et al.* Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients. *Science* 2005; 309(5741): 1735–9.
44. Wei SH, Rosen H, Matheu MP, *et al.* Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses. *Nat Immunol* 2005; 6(12): 1228–35.
45. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for MS: Natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6): 510–8.
46. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63(12 Suppl 6): S15–8

47. Warnke C, Meyere zu Hörste G, Hartung HP, *et al.* [Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis.](#) *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 333–40.
48. Linker R and Kieseier BC. Innovative monoclonal antibodies therapies in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(1): 43–52.
49. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, *et al.* The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139(3): 390–5.
50. Chen XL, Dodd G, Thomas S, *et al.* Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(5): H1862–70.
51. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, *et al.* An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236(2): 313–22.
52. Venugopal R and Jaiswal AK. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 1998; 17(24): 3145–56.
53. Loewe R, Pillinger M, de Martin R, *et al.* Dimethylfumarate inhibits tumor-necrosis-factor-induced CD62E expression in an NF-kappa B-dependent manner. *J Invest Dermatol* 2001; 117(6): 1363–8.
54. Wegner C, Pfortner R, Bruck W. Laquinimod rescue therapy in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2010; 16: S41–196. Abstract P251.
55. Wong J, Gomes T, Mamdani M, *et al.* Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci* 2011; 38(3): 429–33.
56. Bruce JM, Hancock LM, Lynch SG. Objective adherence monitoring in MS: initial validation and association with self-report. *Mult Scler* 2010; 16(1): 112–20.
57. Kendrew P, Ward F, Buick D, *et al.* Satisfaction with information and its relationship with adherence in patients with chronic pain. *Int J Pharm Pract* 2001; 9(Suppl): 5.
58. Ross AP. Tolerability, adherence, and patient outcomes. *Neurology* 2008; 71(24 Suppl 3): S21–3. [Abstract](#)
59. Elwyn G, Edwards A, Britten N. 'Doing Prescribing': how clinicians work differently for better, safer care. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl 1: i33–6
60. Munschauer FE and Weinstock-Guttman B (2005) Importance of adherence to and persistence with prescribed treatments in patients with Multiple Sclerosis. Available: [www.touchneurology.com/importance-adherence-persistence-with-a1879-1.html](http://www.touchneurology.com/importance-adherence-persistence-with-a1879-1.html).
61. Burgess M. The use of interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis and the MS nurses' role. *Bri J Neurosci Nurs* 2005; 1(3): 132–8
62. [http://www.rebismart.com/en/patient\\_services/patient\\_services.html](http://www.rebismart.com/en/patient_services/patient_services.html)
63. Willis H, Webster J, Larkin AM, Parkes L. An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 843–51.
64. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence long term. *Medscape J Med.* 2008;10:225. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/579961>
65. Brandes DW, Callender T, Lathi E, *et al.* A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1): 77–92.
66. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, *et al.* Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(3): 156–62.
67. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11 Suppl 5): S35–41.
68. Filipi M, Beavin J, Brillante R, *et al.* Nurses' Perspective on Approaches to Limit Flu-Like Symptoms during Interferon Therapy for Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2014; 16: 55–60.
69. Remington G, Rodriguez Y, Logan D, *et al.* Facilitating Medication Adherence in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2013; 15(1): 36–45.

70. Calabresi P, Kieisier B, Arnold D, *et al.* Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13 (7): 657–665.
71. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Int Med* 2002; 162(19): 2161–9.
72. Durelli L, Verdun E, Barbero P, *et al.* Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316):1453–60.
73. Schwald SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicentre, randomised, assessor-blinded comparison of low dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031–48
74. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, *et al.* 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–97.
75. Mikol DD, Berkhof F, Cheng P, *et al.* REGARD Study Group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis; a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–14.
76. Brochet B, Lemaire G, Beddiaf A. *et al.* Reduction of injection site reactions in multiple sclerosis (MS) patients newly started on interferon beta 1b therapy with two different devices. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(6–7): 735–40.
77. Kozubski W. Autoinjector improves injection-related tolerability issues in patients with multiple sclerosis – exploring the new Extaviject™ 30G system for the injection of interferon beta-1b. *Eur Neurol Rev* 2010; 5(2): 77–81
78. Ebers G *et al.* Presented at 58th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 2006; San Diego, CA.
79. Goodin DS *et al.* Presented at 131st ANA Annual Meeting, October 2006; Chicago, IL.
80. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389–97.
81. Betaferon SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1809/SPC/Betaferon> (Date accessed January 25<sup>th</sup>, 2012).
82. Extavia SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21659/SPC/Extavia/> (Date accessed January 25<sup>th</sup>, 2012).
83. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, *et al.* Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–10.
84. Avonex SmPC. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17516>
85. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs* 2009; 23(5): 379–96.
86. van Beers MM, Jiskoot W, Schellekens H. On the role of aggregates in the immunogenicity of recombinant human interferon beta in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30(10): 767–75.
87. Fox E, Green B, Markowitz C, *et al.* The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014; 14:73
88. Lublin F, Cofield S, Cutter G, *et al.* Randomized study comparing interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3): 327–40.
89. Copaxone SmPC.
90. Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, *et al.* Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004; 31(1): 58–63.
91. Chun J and Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91–101.



92. Aktas O, Küry P, Kieseier B, *et al.* [Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis.](#) *Nat Rev Neurol* 2010; 6(7): 373–82.
93. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, *et al.* [Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis.](#) *Neurology* 2010; 75(5): 403–10.
94. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.* [A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis.](#) *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
95. [Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.](#) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
96. [Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al.](#) Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–9.
97. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, *et al.* Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72(5): 402–9.
98. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.* AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
99. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, *et al.* Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1870–80.
100. Ward-Abel N, Vernon K, Warner R. An exciting era of treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Br J Neuroscience Nursing* 2014; 10 (1): 21–28.
101. Fox R, Cree B, De Seze J, *et al.* MS disease activity in RESTORE: A randomized, 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491–1498.
102. Hartung HP, Gonsette R, König N, *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–25.
103. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28(4): 461–74.
104. Mitoxantrone  
SmPC. [http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+\(Mitoxantrone\)+2+mg+ml+Sterile+Conc+entrante](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+(Mitoxantrone)+2+mg+ml+Sterile+Conc+entrante) (accessed 23rd January 2012).
105. Novantrone US prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf) (Accessed 23rd January 2012).
106. LePage E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011; 17(7): 867–75.
107. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, *et al.* Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293–1303.
108. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Vermersch *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3):247–56.
109. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi L, *et al.* Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705-16.
110. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, *et al.* Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(10):977–86.
111. Gold R, Kappos L, Arnold D, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098–107.
112. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
113. Hutchinson M, Fox R, Havrdova E, *et al.* Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(4):613–27.
114. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera (dimethyl fumarate). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>

115. Dimethyl fumarate SmPC <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28593/SPC/Tecfidera+120mg+gastro-resistant+hard+capsules/>
116. Cohen J, Coles A, Arnold D, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–28.
117. Coles A, Twyman C, Arnold D, *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380 (9856): 1829–39.
118. Krieger S, *et al.* Alemtuzumab is efficacious in highly-active RRMS patients in CARE-MS II. *CMSC-ACRIMS 2013; Abstract DX01.*
119. Caon C, Meyer C, Mayer L, Shelton Smith M. Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis and Impact on Nursing Role. *Int J MS Care* 2013; 15(4): 159–168.
120. Nicholas R, Giannetti P, Alsanousi A, *et al.* Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 255–74.
121. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, *et al.* New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 343–66.
122. Baum HM, Rothschild BB. Multiple sclerosis and mobility restriction. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64(12): 591–6.
123. Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 229–39.
124. Salter AR, Cutter GR, Tyry T, *et al.* Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 493–500.
125. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 28(12): 1043–57.
126. Dunn J. Impact of mobility impairment on the burden of caregiving in individuals with multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10(4): 433–40.
127. Souza A, Kelleher A, Cooper R, *et al.* Multiple sclerosis and mobility-related technology: systematic review of literature. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47(3): 213–23.
128. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, *et al.* A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 494–502.
129. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, *et al.* Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 732–8.
130. Fampyra SmPC <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25003/SPC/Fampyra+10+mg+prolonged-release+tablets/> - Accessed January 14<sup>th</sup>, 2012).
131. Hayes 2012
132. Judge SI and Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: Neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther* 2006; 111(1): 224–59.
133. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, *et al.* Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72(3): 186–9.
134. Schapiro RT and Langer SL. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994; 7(3): 229–33.
135. Baclofen SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23850>
136. Tizanidine SmPC. Actavis Pharma <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24095/SPC/Tizanidine+2mg+Tablets> – Date accessed January 14<sup>th</sup>, 2012.
137. Paisley S, Beard S, Hunn A, *et al.* Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8(4): 319–29.
138. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, *et al.* A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®) as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122–31.
139. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, *et al.* A double-blind randomized placebo-controlled parallel-group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32(5): 451–9.

140. Edgely K, Sullivan M, Deboux E. A survey of multiple sclerosis: part 2. Determinants of employment status. *Can J Rehab* 1991; 4: 127–32.
141. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(2): 207–16.
142. [Tsang BK](#) and [Macdonell R](#). Multiple sclerosis - diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician* 2011; 40(12): 948–55.
143. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, *et al*. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45(11): 1956–61.
144. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, *et al*. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249(8): 983–7.
145. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, *et al*. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179–83.
146. Lange R, Volkmer M, Heesen C, *et al*. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009; 256(4): 645–50.
147. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, *et al*. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64(7): 1139–43.
148. Möller F, Poettgen J, Broemel F, *et al*. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(8): 1002–9.
149. Foster HE Jr. Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR* 2002; 21: Spring.
150. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999; 161(3): 743–57.
151. Rosenberg MT and Dmochowski RR. Overactive bladder: Evaluation and management in primary care. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(2): 149–56.
152. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, *et al*. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD004193.
153. Staskin DR and MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: The issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006; 119(3 Suppl 1): 9–15.
154. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri A, *et al*. long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2010; 183(1): 234–40.
155. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, *et al*. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurol Urodyn* 2011; 30(6): 306–11.
156. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, *et al*. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunction: A European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55(1): 100–19.
157. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, *et al*. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: An objective and subjective analysis. *Neurol Urodyn* 2006; 25(2): 110–5.
158. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, *et al*. The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *J Urol*. 2010; 184(3): 1011–6.
159. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, *et al*. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 642–8.
160. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *et al*. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.
161. Preziosi G and Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3(4): 417–23.
162. Govaert B, van Gemert WG, Baeten CG. Neuromodulation for functional bowel disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4): 545–53.

163. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, *et al.* The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8): 1131–36.
164. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, *et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999; 5(6): 418–27.
165. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, *et al.* Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain* 1994; 117(Pt 6): 1303–10.
166. NCCCC (National Collaborating Centre for Chronic Conditions). Multiple sclerosis; National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/409ed7a2-ae44-472f-ba3bab7164229493>
167. Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, *et al.* Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60(2): 77–9.
168. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2010; 7(6): 2192–200.
169. Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4 Suppl): S19–24.
170. Lúcio AC, D'Ancona CA, Lopes MH, Perissinotto MC, Damasceno BP. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(13): 1761–8.
171. Giordano A, Granella F, Lugaresi A, *et al.* Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci* 2011; 307(1-2): 86-91.
172. Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, *et al.* A Large-Scale Study of Anxiety and Depression in People with Multiple Sclerosis: A Survey via the Web Portal of the UK MS Register. *PLoS One* 2012; 7(7): e41910. Epub 2012 Jul 30.
173. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17(1): 23–9.
174. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, *et al.* Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245(1-2): 187–94.
175. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, *et al.* Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63(9): 1579–85.
176. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, *et al.* Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009; 72(19): 1630–3
177. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, *et al.* Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(4): 476–81.
178. Solaro C, Tanganelli P, Messmer Uccelli M. Pharmacological treatment of pain in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(9): 1165–74.
179. Lyrica SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/14651/SPC/Lyrica+Capsules/>
180. Pöhlmann W and Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008; 22(4): 291–342.
181. Tegretol SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1328/SPC/Tegretol+Chewtabs+100mg%2c+200mg%2c+Tegretol+Tablets+100mg%2c+200mg%2c+400mg/> (Accessed 18-Jan 2012).
182. Keppra SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/16231/SPC/Keppra+250%2c500%2c750+and+1000+mg+filmcoat+ed+Tablets%2c+100+mg+ml+oral+solution+and+100+mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/> (Date accessed 18th Jan 2012).
183. Lamictal SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4228>
184. Kassirer M. Multiple Sclerosis and Pain: A Medical Focus. *Int J MS Care* 2000; 2(3): 30–34.
185. Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006; 12(9 Suppl): S269–78.

- 186. Yadav V, Shinto L, Bourdette B. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(3): 381–95.
- 187. Kochs L, Wegener S, Sühnel A, Voigt K, Zettl UK. [The use of complementary and alternative medicine in patients with multiple sclerosis: A longitudinal study.](#) *Complement Ther Med* 2014; 22
- 188. Masullo L, Papas MA, Cotugna N, Baker S, Mahoney L, Trabulsi J. Complementary and Alternative Medicine Use and Nutrient Intake Among Individuals with Multiple Sclerosis in the United States. *J Community Health* 2014 Jul 1. [Epub ahead of print]
- 189. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD000448.
- 190. Yadav V, Bever C, Bowen J, *et al.* Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82; 1083–1092.