Spedizione in AP – 45% – art. 2 comma 20/b legge 662/96 – Milano. Una copia 9,00 euro ISSN 1722-7690

Effective Health Care
edizione italiana

Bimestrale sull'efficacia degli interventi sanitari

Numero speciale italiano preparato dal Gruppo editoriale Cochrane Sclerosi Multipla

EDITORE ZADIG
in collaborazione con il
Centro Cochrane italiano
Associazione per la ricerca sulla efficacia della assistenza sanitaria

Trattamento della sclerosi multipla

- I trattamenti della sclerosi multipla si basano su farmaci immunomodulatori o immunosoppressori in base all'ipotesi che la malattia sia autoimmune.
- Le prove sull'efficacia degli interventi sono limitate per il piccolo numero di studi disponibili. La durata di follow up e le misure di effetto degli studi non sono adeguate a una malattia che dura 30-40 anni.
- Nel trattamento per prevenire le ricadute sono autorizzati dal Servizio sanitario nazionale gli interferoni beta e il glatiramer acetato. Gli interferoni beta riducono di circa un quarto il numero dei pazienti che hanno ricadute nel primo anno di terapia, ma la loro efficacia in seguito non è dimostrata. Non vi sono prove che il copaxone sia efficace. Mitoxantrone e azatioprina non sono autorizzati dal SSN per la sclerosi multipla, ma, in un piccolo numero di casi si sono dimostrati efficaci nel prevenire le ricadute a uno e a due anni. Sono necessari studi ulteriori.
- Non vi sono prove che interferoni e copaxone siano efficaci nel prevenire o rallentare la progressione della disabilità. Le prove sono ancora insufficienti per mitoxantrone e azatioprina, anche se, in un piccolo numero di casi, il mitoxantrone si è dimostrato efficace nei primi due anni di terapia.
- Tutti questi farmaci hanno effetti avversi a breve termine, ma i loro effetti tossici a lungo termine non sono noti, così come non è noto l'effetto sulla qualità di vita.
- I costi in euro per paziente per anno sono compresi tra 10.370 e 17.240 per gli interferoni, 9.500 per il glatiramer, tra 789 e 890 per il mitoxantrone e 379 per l'azatioprina.

DA CONSULTARE PREFERIBILMENTE ENTRO IL: VEDI RETRO

Premessa

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) che in genere esordisce in età giovane. Non vi è cura per questa malattia e la persona che ne è colpita deve imparare a convivere con essa per tutta la vita. Il decorso clinico varia da una malattia benigna, per lo più libera da sintomi, a una malattia rapidamente progressiva e disabilitante. Le conseguenze sulla autonomia e sulla qualità di vita degli individui malati sono variabili; la malattia ha un grande impatto anche sui familiari.

Due milioni e mezzo di persone nel mondo risultano esserne colpite. In Italia, l'incidenza media annua è di 4 casi ogni 100.000 abitanti e la prevalenza è compresa tra 70 e 100 per 100.000. Il rapporto femmine/maschi è 2:1.

Le osservazioni cliniche sul decorso della sclerosi multipla hanno condotto a definirne tipi diversi che sono comunemente utilizzati nella pratica clinica e negli studi controllati, anche se non sono disponibili prove epidemiologiche che li supportino e studi che abbiano verificato la loro riproducibilità. Nell'80% dei casi la malattia si manifesta all'esordio con ricadute cliniche seguite da remissioni e recupero completo o parziale della funzione lesa. Questo tipo di decorso è chiamato *remittente recidivante*. Circa il 50% degli individui con sclerosi multipla *remittente recidivante* sviluppa un decorso *progressivo secondario* nei primi dieci anni di malattia durante i quali la disabilità si accumula in modo progressivo. Nel 10-15% dei casi la malattia è progressiva dall'esordio e in questo caso il decorso è chiamato *progressivo primario*.

Un quarto dei soggetti colpiti da sclerosi multipla mantiene un'autonomia completa nelle attività quotidiane (ADL) per tutta la vita, mentre il 15% va incontro a una grave disabilità in pochi anni. La disabilità è la conseguenza di due meccanismi distinti: un recupero incompleto dalle ricadute successive e la progressione della malattia. Nella maggior parte dei casi, l'aspettativa di vita non è diversa da quella della popolazione generale, ma la malattia è la causa più frequente di disabilità neurologica tra i 20 e i 50 anni.

Le cause

Le cause della malattia sono ignote. L'ipotesi attualmente più accreditata è che sia causata da una complessa interazione tra suscettibilità genetica dell'individuo e fattori ambientali. Questi fattori insieme scatenerebbero una cascata di eventi che, coinvolgendo il sistema immunitario, originano un danno infiammatorio acuto delle fibre nervose e della glia nel sistema nervoso centrale, a cui seguono il recupero della funzione e la riparazione del tessuto danneggiato, una cicatrizzazione gliale (sclerosi) reattiva e, infine, neurodegenerazione.

La distribuzione geografica della sclerosi multipla non è omogenea. In generale, la malattia aumenta in frequenza con la latitudine sia nell'emisfero Nord sia in quello Sud. La maggior parte dei paesi dell'Europa del Nord, degli Stati Uniti, del Canada e dell'Australia meridionale sono aree a elevata prevalenza. Il Giappone, la Cina e l'America latina sono aree a bassa prevalenza. Questa diversa distribuzione geografica non può essere spiegata solo sulla base della genetica delle popolazioni. I tassi di prevalenza nella popolazione bianca che vive al di fuori dell'Europa sono infatti la metà di quelli rilevati in Europa. In Australia e in Nuova Zelanda la frequenza della malattia segue gradienti che non sono correlati alla distribuzione delle frequenze alleliche genetiche nella popolazione. Infine, gli studi sui migranti forniscono la prova definitiva dell'importanza dei fattori ambientali sul rischio di acquisizione della malattia. L'età al tempo

Riquadro 1. Il Gruppo di revisione Cochrane

Il Gruppo editoriale Cochrane sulla sclerosi multipla, che si è costituito nel 1998, è parte della Cochrane Collaboration e si occupa della conduzione e diffusione di revisioni sistematiche degli studi sulla prevenzione delle ricadute e della progressione della disabilità, il trattamento delle ricadute, i trattamenti sintomatici, palliativi e la riabilitazione. Composto di otto editori che operano in Canada, Stati Uniti, Regno Unito, Olanda, Svezia e Italia, il gruppo ha base a Milano presso l'Unità di neuroepidemiologia dell'Istituto nazionale neurologico «Carlo Besta».

I principi generali a cui il gruppo si attiene sono:

- collaborare a livello internazionale mediante scambi interni ed esterni al gruppo con medici, ricercatori, pazienti e società sulla sclerosi multipla; operare in base a criteri espliciti e al lavoro di gruppo per acquisire e sintetizzare in modo critico le prove disponibili in una forma utilizzabile dai medici, dai pazienti e dagli amministratori;
- operare sull'interesse e l'entusiasmo dei collaboratori, coinvolgendo e sostenendo soggetti di diversa professionalità ed esperienza;
- ridurre al minimo gli errori attraverso approcci diversi come il rigore scientifico, assicurando una larga partecipazione ed evitando i conflitti di interesse;
- mantenere le revisioni aggiornate, acquisendo e includendo le prove nuove, appena sono disponibili;
- promuovere la rilevanza dei trattamenti, favorendo gli studi che producono risultati realmente importanti per le persone malate;
- promuovere l'accesso alle revisioni mediante la loro diffusione nei diversi settori della società;
- garantire la qualità, rimanendo sempre aperti e rispondenti alle critiche, applicando i risultati di nuove metodologie, e sviluppando procedure per il miglioramento della qualità;
- garantire la continuità, assicurando che la responsabilità delle revisioni, dei processi editoriali e delle principali funzioni del gruppo siano sempre attive e rinnovate;
- favorire una larga partecipazione al lavoro del gruppo, riducendo le barriere ai contributi (per esempio di lingua) e incoraggiando la diversità.

La base editoriale del gruppo ha sviluppato un Registro degli studi pubblicati e non pubblicati, ricercati sistematicamente sulle banche dati elettroniche e, manualmente, sui giornali non indicizzati. Il Registro attualmente include 1.448 studi randomizzati e studi clinici controllati, ed è a disposizione degli autori delle revisioni.

Il gruppo ha fino a oggi pubblicato 11 revisioni sistematiche e 11 protocolli.

Le revisioni pubblicate

La Cochrane Library è pubblicata trimestralmente come CD-rom e su internet (www.cochrane.org). Le pubblicazioni sono indicizzate su Medline, dove è possibile trovare gli *abstract* delle revisioni.

La traduzione italiana di parte degli *abstract* è disponibile sul sito del Centro Cochrane Italiano (www.cochrane.it).

Riquadro 2. Revisioni e protocolli sulla sclerosi multipla

Le revisioni pubblicate dal gruppo sugli interventi per la sclerosi multipla sono suddivise in base agli obiettivi degli interventi:
- ridurre la frequenza delle ricadute;
- prevenire la progressione della disabilità;
- fornire un trattamento per i sintomi;
- la riabilitazione.

Le stime puntuali dell'efficacia degli interventi sono presentate come rischi relativi. Il rischio relativo (RR) è il rapporto tra il rischio che un esito si verifichi nel gruppo sottoposto al trattamento sperimentale e il rischio che un esito si verifichi nel gruppo di controllo. Un RR di 1 indica che il rischio che si verifichi l'esito nei due gruppi è uguale. Un RR>1 indica che nel gruppo dei trattati il rischio del verificarsi dell'esito è superiore rispetto al gruppo di controllo. Un RR <1 indica che il rischio nel gruppo dei trattati è inferiore rispetto al gruppo di controllo.

L'RR è stimato su osservazioni in un campione di malati randomizzati in due gruppi (trattati e placebo). La randomizzazione genera due gruppi che dovrebbero avere la stessa frequenza di eventi se trattati in modo uguale – le differenze osservate della frequenza degli esiti deve essere attribuita agli effetti diversi degli interventi (trattamento o placebo). Tuttavia, la confrontabilità dei gruppi non sempre è garantita. Per esempio, in un gruppo potrebbero esserci più soggetti a prognosi migliore o peggiore rispetto all'altro gruppo. L'effetto osservato del trattamento (RR) potrebbe essere sovra o sottostimato rispetto al suo effetto reale.

La stima dell'incertezza è presentata come intervallo di confidenza (IC). Questa misura include un intervallo di valori entro cui è contenuto (di solito con una probabilità al 95%) il valore reale, valido per l'intera popolazione di malati. Si dice che il RR è statisticamente significativo se l'IC al 95% non include il valore di 1.

Nelle revisioni viene utilizzato anche il numero di casi da trattare (NNT). L'NNT è una misura dell'efficacia di un trattamento e indica il numero di pazienti che devono ricevere uno specifico trattamento (per esempio un nuovo farmaco) perché uno di loro ne tragga beneficio. L'NNT è un indice indiretto dell'efficacia dei trattamenti: più piccolo è il suo valore, maggiore è l'efficacia di quel trattamento e viceversa. Un NNT di 2 o 3 vorrebbe dire che basta trattare 2 o 3 pazienti perché 1 ne tragga beneficio, situazione auspicabile ma purtroppo rara.

Revisioni
- Corticosteroidi o ACTH nelle ricadute acute della sclerosi multipla.
- Farmaci antispastici nella sclerosi multipla.
- Interferone nel trattamento della forme remittenti della sclerosi multipla.
- Aminopiridina per il trattamento sintomatico nella sclerosi multipla.
- Ciclofosfamide nella sclerosi multipla.
- Amantadina per il trattamento della fatica nella sclerosi multipla.
- Terapia occupazionale nella sclerosi multipla.
- Terapia con immunoglobuline per via endovenosa nella sclerosi multipla.
- Prostaglandina E1 nel trattamento della disfunzione erettile.
- Trattamento iperbarico nella sclerosi multipla.
- Glatiramer acetato nella sclerosi multipla.

Protocolli
- Mitoxantrone nelle forme secondarie e progressive della sclerosi multipla.
- Metotrexate nella sclerosi multipla.
- Plasmaferesi nella sclerosi multipla.
- Azatioprina nella sclerosi multipla.
- Riabilitazione fisica nella sclerosi multipla.
- Cannabinoidi nella sclerosi multipla.
- Interventi dietetici nella sclerosi multipla.
- Anticolinergici nei sintomi urinari della sclerosi multipla.
- Trattamento del doloro neuropatico nella sclerosi multipla.
- Interventi psicologici nella sclerosi multipla.
- Interferoni beta nelle forme secondarie progressive della sclerosi multipla.

della migrazione sembra svolgere un ruolo importante sul rischio.

Il tasso di ricorrenza nei familiari è circa il 15%. Il rischio aggiustato per età è maggiore per i fratelli (3%), i genitori (2%) e i figli (2%) che per i familiari di secondo e terzo grado. La ricorrenza nei gemelli monozigoti è circa il 35%, ed è maggiore nei figli di entrambi i genitori malati (20%) che in quelli di un solo genitore malato (2%). La predisposizione genetica sembra essere poligenica, determinata da polimorfismi normali.[1]

La diagnosi

Non esiste un test diagnostico per la sclerosi multipla. I criteri di diagnosi sono clinici, includono la disseminazione delle lesioni nello spazio e nel tempo (il ripetersi di ricadute cliniche in aree diverse del sistema nervoso centrale) e l'esclusione di altre condizioni che possono causare sintomi e segni simili a quelli provocati dalla sclerosi multipla.

In letteratura non sono disponibili revisioni sistematiche sull'accuratezza dei test diagnostici per la sclerosi multipla. In Gran Bretagna, il National Institute of Clinical Excellence (NICE) sta elaborando una linea guida *Multiple Sclerosis – National clinical guidelines for NHS management in primary and secondary care*, predisposta dal Servizio sanitario nazionale al fine di migliorare gli standard dell'assistenza per questi pazienti. Il documento preparatorio è scaricabile da internet (www.nice.org.uk). Per quanto concerne l'accuratezza della risonanza magnetica, dei potenziali evocati e dell'analisi del liquor cerebrospinale, che sono esami di uso comune nel percorso diagnostico della sclerosi multipla, la commissione del NICE non è stata in grado di fornire conclusioni definitive sul valore diagnostico indipendente dei singoli esami, in quanto la maggioranza degli studi considerati aveva gravi difetti metodologici e i risultati erano molto eterogenei. Questi esami strumentali sono utili per escludere altre malattie.

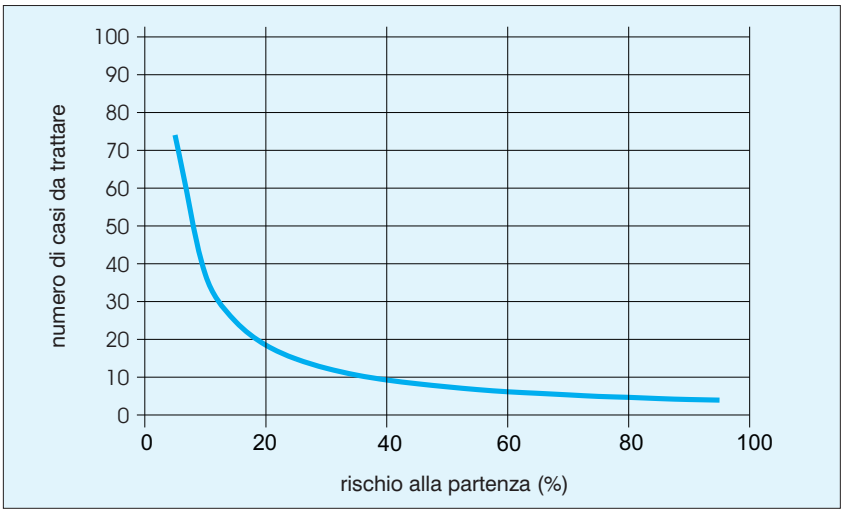
Prevenzione delle ricadute

Per la prevenzione delle ricadute sono autorizzati due tipi di farmaci: gli interferoni beta e il glatiramer acetato, entrambi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN). Altri due trattamenti di uso frequente nella pratica clinica, l'azatioprina e il mitoxantrone, non hanno invece un'autorizzazione specifica nel SSN. Disponiamo di tre revisioni del gruppo Cochrane e di una revisione sistematica non Cochrane.

Gli interferoni beta

Gli interferoni utilizzati nella pratica clinica sono: interferone beta-1a (Avonex, Biogen, e Rebif, Ares-Serono) e interferone beta-1b (Betaferon, Schering). Il meccanismo d'azione degli interferoni beta come immunomodulatori nel trattamento della sclerosi multipla non è del tutto chiarito.

Figura 1. Numero di pazienti con sclerosi multipla da trattare perché uno di loro non presenti ricadute nel primo anno di trattamento con interferone, in base al rischio di partenza.



Si specula su varie azioni del farmaco: modulazione dell'espressione di molecole di adesione, inibizione di metalloproteinasi, regolazione dell'apoptosi, induzione di citochine antinfiammatorie come l'interleuchina-10, e stimolazione di alcuni mediatori proinfiammatori.

Una revisione del gruppo Cochrane ha concluso che nei malati di sclerosi multipla a decorso remittente gli interferoni beta hanno un modesto beneficio nel primo anno di trattamento, ma la loro efficacia a lungo termine non è stata dimostrata. Nella revisione sono stati inclusi tutti gli studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, su pazienti con sclerosi multipla a decorso remittente, pubblicati dal 1993 al 2002. Sono stati così analizzati sette studi, di cui quattro a grande partecipazione, per un totale di 1.215 pazienti seguiti per due anni. I risultati sono che l'interferone riduce di circa un quarto il numero dei pazienti che hanno ricadute nel primo anno di trattamento (RR 0,79, IC 95% 0,58-1,07), e che non si possono trarre conclusioni dopo un anno. Infatti, il numero dei malati trattati che hanno ricadute nel secondo anno è minore dei controlli (RR 0,81, IC 95% 0,74-0,89), ma questa riduzione perde significato dopo il test di sensitività, applicato dai revisori per interpretare il dato alla luce di una perdita del 20% dei pazienti al follow up, in altri termini alla luce della mancanza di informazioni a due anni per un quinto dei pazienti. Anche per quanto riguarda gli effetti avversi del trattamento il quadro è problematico. Oltre al fatto che non si conoscono le conseguenze dei 30-40 anni di trattamento, che richiede una tale malattia, durante i trial sono stati registrate reazioni cutanee, sindromi influenzali, stanchezza e dolori, effetti tossici ematologici di ridotta funzione midollare e di innalzamento delle transaminasi epatiche, e anche perdita di capelli. Quel che è grave è che nessuno studio ha riportato dati sulla qualità di vita dei malati che, oltre agli effetti avversi, devono sottoporsi a iniezioni sottocutanee del farmaco. Nella revisione è stato anche stimato il numero di casi da trattare (NNT) nel primo anno, in base al rischio di partenza. I risultati sono riportati nella figura 1 dove si può vedere, per esempio, che nove pazienti devono ricevere il trattamento con interferone perché uno di loro non presenti ricadute nel primo anno quando il rischio di ricaduta nella popolazione dei malati è del 40%. Tutti gli studi inclusi nella revisione hanno un follow up che termina a 2 anni, troppo breve per valutare gli effetti di un trattamento per una malattia che ha una durata di 30-40 anni.

Glatiramer acetato

Una revisione sistematica, in pubblicazione sulla Cochrane Library, ha considerato gli effetti del glatiramer acetato (Copaxone, Teva). Il farmaco è una miscela di polimeri sintetici di 4 aminoacidi. Una di queste sequenze è un frammento peptidico della proteina basica della mielina (MBP) e si suppone che esso inibisca il legame della MBP al recettore dei linfociti T o alteri il fenotipo dei linfociti T che aggrediscono la mielina, esercitando così un effetto benefico sulla malattia.

Nella revisione sono stati inclusi quattro studi randomizzati controllati verso placebo, per un totale di 646 soggetti. I risultati non sono favorevoli: nei malati con un decorso remittente, inclusi in tre dei quattro studi, il glatiramer non riduce in modo significativo il numero di pazienti che hanno ricadute nel primo anno (RR 0,64, IC 95% 0,31-1,34) o nel secondo anno (RR 0,84, IC 95% 0,63-1,12) di trattamento. Il numero di ricadute non è inferiore nei trattati rispetto ai controlli a 1 anno (-0,81, IC 95% da -0,95 a -0,34) e a 2 anni (-1,16, IC 95% da -2,84 a -0,52). I dati a 3 anni riproducono i risultati di un solo studio favorevole a una riduzione della media del numero di ricadute: -0,64 (IC 95% da -1,04 a -0,24). Tutti gli studi hanno riportato gli effetti avversi. I più frequenti risultano essere sudorazione, senso di oppressione toracica, ansia (RR 3,40, IC 95% 2,22-5,21). Questi sintomi compaiono subito dopo l'iniezione del farmaco e regrediscono dopo 30 minuti. Altri disturbi sono vertigini (RR 1,96, IC 95% 1,38-2,78), e palpitazioni (RR 2,23, IC 95% 1,16-4,28). Le reazioni cutanee all'iniezione del farmaco includono: prurito, edema, eritema e dolore. Non sono stati osservati effetti avversi gravi.

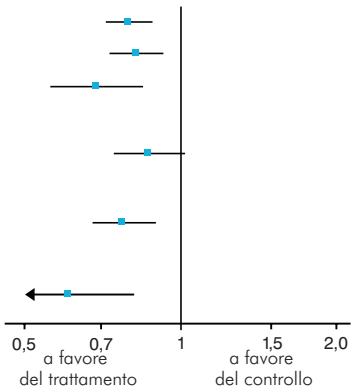
Mitoxantrone

Il mitoxantrone (Novantrone, Immunex Corporation e Wyeth) è un farmaco citotossico, molto usato nel trattamento del carcinoma della mammella e nelle leucemie, che agisce interferendo con il DNA e inibendo l'enzima topoisomerasi II. Ha proprietà immunosoppressive perché riduce il numero dei linfociti B, inibisce la funzione dei linfociti T helper e aumenta l'attività dei linfociti T soppressori. Il suo uso nella sclerosi multipla è iniziato dopo che alcuni risultati sperimentali ne avevano dimostrato l'efficacia nella encefalite allergica sperimentale, un modello animale utilizzato nella ricerca.

La revisione sistematica Cochrane ha incluso quattro studi randomizzati controllati verso placebo, per un totale di 266 soggetti.

Figura 2. Rischio di ricadute in pazienti con sclerosi multipla a due anni di trattamento con farmaci immunomodulatori o immunosoppressori.

Trattamento e tipo di malattia	Studi N	Trattati n/N	Controlli n/N	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interferone beta					
remittente recidivante (RR)	3	257 / 466	315 / 453		0,79 (0,72-0,88)
progressiva secondaria (SP)	2	250 / 577	305 / 577		0,82 (0,73-0,93)
sindrome clinicamente isolata	2	98 / 347	142 / 345		0,69 (0,56-0,85)
Glatiramer					
RR	2	94 / 150	109 / 151		0,87 (0,74-1,02)
Azatioprina					
RR, SP o progressiva primaria	5	134 / 253	190 / 277		0,77 (0,67-0,89)
Mitoxantrone					
RR, SP	2	36 / 87	60 / 88		0,61 (0,46-0,81)



Il mitoxantrone risulta un farmaco efficace nella prevenzione delle ricadute a un anno (RR 0,44, IC 95% 0,28-0,70) e a due anni (RR 0,61, IC 95% 0,46-0,81) di trattamento in pazienti con forme di sclerosi multipla remittente attiva o progressiva secondaria. I risultati degli studi hanno portato alla registrazione del farmaco per la sclerosi multipla negli Stati Uniti. Il mitoxantrone è ben tollerato senza gravi effetti tossici avversi. Tuttavia, sono necessari studi ulteriori con maggiore durata di follow up per meglio valutare la sua efficacia e l'entità degli effetti avversi.

Azatioprina

L'azatioprina inibisce la proliferazione dei linfociti mediante il blocco della sintesi delle purine ed è utilizzata come farmaco immunosoppressore nella sclerosi multipla.

Una revisione sistematica non Cochrane ha incluso sette studi randomizzati e controllati verso placebo, per un totale di 793 soggetti con sclerosi multipla a decorso remittente o progressivo. I risultati dimostrano che l'azatioprina è efficace nel ridurre il numero di pazienti con ricadute a due anni (RR 0,77, IC 95% 0,67-0,89). Circa il 10% dei soggetti non è in grado di tollerare dosi terapeutiche di azatioprina per la comparsa di effetti avversi ben documentati che includono intolleranza gastroenterica, tossicità epatica e depressione midollare.

Conclusioni

I risultati delle revisioni sono sintetizzati nella figura 2. Interferoni beta, mitoxantrone e azatioprina risultano avere un effetto positivo simile, compreso tra il 20 e 40%, sulla prevenzione delle ricadute in pazienti con sclerosi multipla. Non vi sono prove che il copaxone sia efficace. I risultati di efficacia si riferiscono solo ai primi due o tre anni di trattamento, perché questa è la durata del periodo di osservazione dei soggetti inclusi nei trial. Ognuno di questi farmaci ha specifici effetti avversi a breve termine, ma gli effetti tossici a lungo termine non sono noti, così come non è noto l'impatto di questi trattamenti sulla qualità di vita dei malati.

Prevenzione della disabilità da progressione della malattia

Gli interferoni beta

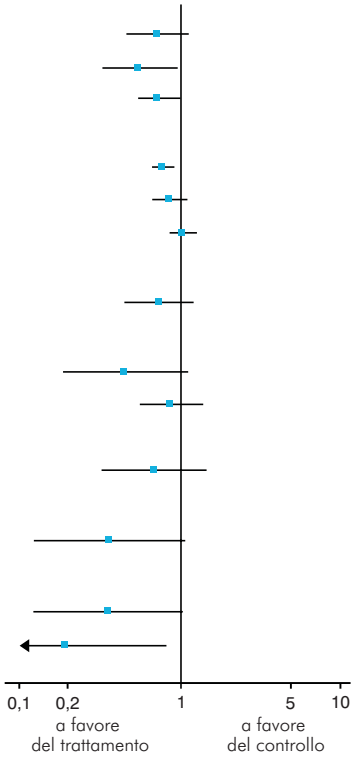
La progressione della disabilità è l'esito più importante in questa malattia che ha una durata di 30-40 anni.

La revisione Cochrane ha dimostrato che le prove disponibili non sono sufficienti a supportare una efficacia degli interferoni nel prevenire o rallentare la progressione della disabilità a lungo termine nei pazienti con sclerosi multipla a decorso remittente. Il numero dei malati trattati che progrediscono nel loro grado di disabilità, nel secondo anno di trattamento, è minore dei controlli (RR 0,70; IC 95% 0,55-0,88), ma questa riduzione perde significato dopo il test di sensitività (RR 1,31; IC 95% 0,60-2,89) applicato per valutare la consistenza del risultato alla luce di una perdita del venti per cento dei pazienti al follow up.

Quattro studi randomizzati di interferoni beta, controllati verso placebo, hanno incluso soggetti con sclerosi multipla a decorso progressivo secondario. Il primo studio condotto su 718 malati trattati con Betaferon è stato interrotto prematuramente perché si era osservato un effetto favorevole sulla progressione della disabilità a due anni di trattamento rispetto al placebo (RR 0,78; IC 95% 0,66-0,92). In seguito a questo risultato la registrazione del Betaferon in Europa è stata estesa ai pazienti con sclerosi multipla progressiva secondaria. Tuttavia, un successivo studio di maggiori dimensioni con lo stesso farmaco somministrato a 930 pazienti con sclerosi multipla progressiva secondaria negli Stati Uniti non ha dimostrato alcuna efficacia sulla disabilità dei pazienti. Sorprendentemente, a distanza di oltre tre anni dalla sua conclusione, questo studio non è stato ancora pubblicato su una rivista ufficiale. Un terzo studio con interferone beta Rebif è stato condotto su 409 soggetti e ha confermato l'assenza di efficacia sulla progressione della disabilità dei malati trattati (RR 1,04; IC 95% 0,86-1,26). Infine un quarto studio con Avonex in cui sono stati inclusi 436 soggetti con sclerosi multipla progressiva non ha trovato alcuna

Figura 3. Rischio di progressione della disabilità in pazienti con sclerosi multipla a due anni di trattamento con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori.

Trattamento e tipo di malattia	Trattati n/N	Controlli n/N	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interferone beta (remittente recidivante)				
IFNB 1995	25 / 124	34 / 123		0,73 (0,46-1,15)
MSCRG 1996	18 / 158	29 / 143		0,56 (0,33-0,97)
PRISMS 1998	49 / 184	68 / 187		0,73 (0,54-0,99)
Interferone beta (progressiva secondaria)				
EUSPMS 1998	140 / 360	178 / 358		0,78 (0,66-0,92)
IMPACT 2002	69 / 217	81 / 219		0,86 (0,66-1,12)
SPECTRIMS 2001	106 / 204	102 / 205		1,04 (0,86-1,26)
Interferone beta (sindrome clinicamente isolata)				
Comi 2001	23 / 154	31 / 155		0,75 (0,46-1,22)
Glatiramer (remittente recidivante)				
Bornstein 1987	5 / 25	11 / 25		0,45 (0,18-1,12)
Johnson 1995	27 / 125	31 / 126		0,88 (0,56-1,38)
Glatiramer (progressiva secondaria)				
Bornstein 1991	9 / 51	14 / 55		0,69 (0,33-1,46)
Azatioprina (remittente recidivante o progressiva primaria)				
Milanese 1993	3 / 15	11 / 20		0,36 (0,12-1,04)
Mitoxantrone (progressiva secondaria o primaria)				
Hartung 2002	4 / 60	12 / 64		0,38 (0,12-1,04)
Millefiorini 1997	2 / 27	9 / 24		0,20 (0,05-0,83)



differenza della progressione della disabilità a due anni fra trattati con interferone e controlli (RR 0,86; IC 95% 0,66-1,12).

I risultati sintetizzati fin qui portano a concludere che gli interferoni beta non hanno alcun effetto benefico nel prevenire o rallentare la progressione della disabilità neurologica se sono somministrati tardi, quando il danno al sistema nervoso centrale ha raggiunto una soglia critica ed è iniziata una progressione clinica della malattia. Ne consegue che sembrerebbe più opportuno trattare la malattia in fase precoce, per cercare di sopprimere il processo patologico infiammatorio al più presto.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo, con interferone beta-1a hanno incluso 692 soggetti al primo episodio clinico sospetto di sclerosi multipla e con risonanza magnetica positiva per presenza di lesioni multiple demielinizzanti nell'encefalo. La risonanza magnetica ha comunque un basso valore prognostico. Il trattamento con interferone riduceva del 30% il numero dei soggetti che presentavano una seconda ricaduta nel corso dei 2-3 anni successivi (figura 2). Tuttavia non è stata trovata alcuna differenza della progressione della disabilità a due anni di trattamento tra i pazienti in interferone e i controlli in placebo. Nonostante questo risultato negativo, Avonex è stato registrato in Europa per il trattamento dei soggetti al primo episodio clinico sospetto di sclerosi multipla.

Gli interferoni beta non sembrano modificare la storia naturale della sclerosi multipla.

Glatiramer acetato

La revisione Cochrane ha mostrato che il copaxone non riduce il numero di pazienti che va incontro a progressione della disabilità nei primi due anni di trattamento (RR 0,75; IC 95% 0,53-1,07). Le prove disponibili sono insufficienti a consigliarne l'uso nella pratica clinica e sono necessari studi ulteriori. Due studi controllati e randomizzati sono attualmente in corso e se ne attendono i risultati nel 2004.

Mitoxantrone

I risultati della revisione Cochrane mostrano un beneficio del farmaco nel ridurre la progressione della disabilità a 2 anni di trattamento. Per questa analisi sono disponibili due studi controllati e randomizzati e 175 malati randomizzati a mitoxantrone o a placebo; 27 di loro (15,4%) sono progrediti (6,9% nel gruppo dei trattati e 23,9% nei controlli); ciò corrisponde a una riduzione di circa un terzo dei pazienti la cui disabilità peggiora nei due anni di trattamento (RR 0,29; IC 95% 0,12-0,68). Non vi è eterogeneità tra gli studi. Sono necessari studi di maggiori dimensioni e di più lunga durata di follow up per un giudizio definitivo sull'efficacia e sul rischio di effetti avversi con questo trattamento.

Azatioprina

Un solo studio controllato e randomizzato di piccole dimensioni è stato condotto per valutare l'efficacia della azatioprina nella prevenzione della progressione

Tabella 1. Struttura dei costi annui «per caso prevalente» come risulta da stime effettuate in vari paesi

Studio	Henriksson[3]	Auty[2]	Carton[4]	Murphy[5]	Murphy[5]	Murphy[5]	Amato[6]	Grima[7]	Henriksson[8]
Anno di rilevazione	1994	1995	1996	1996	1996	1996	1996	1997	1998
Paese	Svezia	Canada	Belgio	Francia	Germania	Regno Unito	Italia	Canada	Svezia
Valuta originale	corona	dollaro canadese	ECU	PPA dollari*	PPA dollari*	PPA dollari*	lire	dollaro canadese	corona
Prospettiva	societaria	societaria	SSN	societaria	societaria	societaria	societaria	societaria	societaria
Modello	prevalenza	prevalenza	prevalenza	prevalenza	prevalenza	prevalenza	prevalenza	prevalenza	prevalenza
Metodo	*top-down*	*bottom-up*	*bottom-up*	*bottom-up*	*bottom-up*	*bottom-up*	*bottom-up*	*bottom-up*	*bottom-up*
Fase di malattia	tutte	tutte	tutte	tutte	tutte	tutte	tutte	remissione recidiva	tutte
Costi diretti - sanitari									
Assistenza ospedaliera	3.281	1.033	5.220	3.225	4.218	1.038	1.642	20	6.044
Assistenza ambulatoriale	120	1.251	2.573	1.549	1.232	2.598	1.961	1.894	3.390
Farmaci	28	696	635	724	1.020	222	220	180	4.959
Costi diretti - non sanitari									
Servizi socio-assistenziali e logistici	–	1.478	686	1.025	1.390	3.452	425	–	10.113
Ausili/ristrutturazione	–	1.809	970	2.631	190	242	1.145	–	3.768
Caregiver	–	–	–	2.808	2.688	20.755	7.303	1.867	2.115
Totale costi diretti	3.429	6.268	10.083	11.962	10.739	28.308	12.695	3.961	30.389
Costi indiretti									
Tempo lavorativo e/o personale	1.696	11.022	–	3.434	3.201	6.854	12.341	3.904	807
Lunghe assenze/ pensionamento	121	3.655	–	–	–	–	–	–	14.093
Totale costi indiretti	1.816	14.677	–	3.434	3.201	6.854	12.341	3.904	14.900
***Costi totali per paziente/anno* (PPA dollari)**	5.245	20.944	10.083	15.396	13.940	35.162	25.036	7.865	45.289

* Le cifre sono espresse in PPA dollari (parità di potere d'acquisto a dollari statunitensi). Pertanto, i valori monetari sono tutti riferiti a un'unità di misura equivalente al potere di acquisto di 1 dollaro nelle diverse economie. Data la relativa stabilità delle valute considerate nel periodo 1994-1998, i costi sono indicati a moneta costante, cioè non inflazionati al valore corrente

della disabilità nei malati con sclerosi multipla. I risultati indicano che vi è un effetto protettivo, ma statisticamente non significativo, di questo farmaco (RR 0,36; IC 95% 0,12-1,08). Tuttavia, le prove sono del tutto insufficienti e sarebbero necessari studi di maggiori dimensioni per un giudizio definitivo.

Conclusioni

I risultati degli studi sono sintetizzati nel grafico di figura 3. Sulla base delle prove disponibili, interferoni beta e copaxone non si sono dimostrati farmaci efficaci nel prevenire il peggioramento della disabilità e la progressione della malattia a lungo termine. Le prove sono ancora insufficienti per mitoxantrone e azatioprina, due trattamenti potenzialmente utili nei pazienti con sclerosi multipla remittente attiva e progressiva secondaria. Sono necessari ulteriori studi.

I costi della malattia

I dati sull'impatto economico della sclerosi multipla derivano da studi descrittivi che analizzano tutti i costi relativi alla malattia in una popolazione definita. Il contenuto informativo di questi studi è strettamente dipendente dalla metodologia seguita nella loro conduzione, in funzione di vari parametri.

Modello di analisi: può stimare il valore economico, complessivo o medio, dei casi di malattia esistenti a una certa data (analisi di prevalenza) oppure i costi generati lungo l'intero decorso della malattia a partire dal momento della diagnosi (analisi di incidenza o *lifetime*). Gli studi del primo tipo hanno il vantaggio di correlare le stime ottenute a misure di spesa sanitaria complessiva, offrendo una base di calcolo utile a fini programmatori. I costi incidenti consentono di confrontare i risultati attesi da differenti strategie terapeutiche in termini di investimento calcolando, per esempio, se gli eventuali costi aggiuntivi sono bilanciati da un beneficio economico nel lungo termine (*disease management*).

Metodo di rilevazione: può procedere dal follow up di un campione rappresentativo di malati nel quale vengono raccolti, generalmente somministrando un questionario, dettagli sui servizi utilizzati nel periodo di osservazione. Questi dati vengono quindi valorizzati in base a tariffe correnti ed estrapolati alla situazione complessiva (metodo *bottom-up*). Un approccio alternativo consiste nel correlare alla diagnosi di interesse il valore dei consumi sanitari risultanti da rilevazioni di sistema sulla popolazione di riferimento (database amministrativi). Questo percorso *top-down* ha il vantaggio di osservare direttamente i consumi generati dalla malattia,

Tabella 2. Costi medi annui per paziente con sclerosi multipla in funzione della gravità di malattia, in base a stime effettuate in vari paesi

Paese	Fonte	Anno di rilevazione	Prospettiva	Forma			Media
				lieve	moderata	grave	
Stati Uniti	Stolp-Smith[10]	1993	SSN	2.667	5.127	7.043	3.746
Stati Uniti	Whetten-Goldstein[11]	1994	SSN	–	–	–	15.844
			societaria	–	–	–	35.731
Stati Uniti	Harvey[12]	1995	societaria	14.269	–	25.563	–
Canada	Auty[2]	1995	SSN	1.627	1.228	7.226	25.628
			societaria	12.166	18.176	31.015	–
Canada	Asche[13]	1994	SSN	–	–	–	6.164
			societaria	–	–	–	16.441
Belgio	Carton[4]	1996	SSN	472	1.062	2.094	–
			societaria	500	1.265	2.437	–
Francia	Murphy[5]	1996	SSN	1.237	2.361	1.777	–
			societaria	1.958	4.003	5.768	–
Germania	Murphy	1996	SSN	2.068	1.043	2.604	–
			societaria	2.816	2.088	5.791	–
Regno Unito	Murphy	1996	SSN	796	915	3.003	–
			societaria	5.206	6.731	14.577	–
Regno Unito	Parkin[14]	1996	SSN	822*	4.108**	–	–
Regno Unito	Blumhardt[15]	1994	SSN	–	–	–	1.365
			societaria	–	–	–	21.748
Regno Unito	Holmes[16]	1993	SSN	565	1.062	7.178	–
			societaria	7.413	22.197	30.873	–
Regno Unito	O'Brien[17]	1987	SSN	–	–	–	1.166
			societaria	–	–	–	8.037

*remissione; **recidiva
Tutti i dati monetari sono riportati in PPA dollari 1998 e confrontabili fra loro. Sono indicati i costi rilevati nella prospettiva del SSN e, ove possibile, in quella della società in toto. I gradi di malattia sono attribuiti a differenti livelli EDSS nei diversi studi, quindi lo stesso punteggio può corrispondere a una sclerosi multipla lieve o moderata a seconda del protocollo.

evitando errori di valorizzazione, ma dipende molto dalla qualità dei dati disponibili.

Prospettiva del finanziatore: oltre al sistema sanitario, altri soggetti della società intervengono a sostenere gli oneri di una malattia, dalle compagnie di assicurazione ai servizi sociali, il malato stesso e i suoi familiari. Uno studio canadese che ha confrontato i risultati ottenuti considerando i costi della sclerosi multipla secondo varie prospettive finanziarie[2] ha evidenziato come circa l'80% dei costi complessivi ricada sul nucleo familiare, mentre solo l'8-12% è assorbito nel Servizio sanitario nazionale e nel settore assicurativo una quota residuale del 2%.
Per le finalità di questi studi si ritiene dunque più corretto adottare la prospettiva societaria in quanto comprensiva di tutte le tipologie di costo.

Nella tabella 1 è riportata la struttura dei costi medi annui riferibili a pazienti con sclerosi multipla. L'impatto complessivo della malattia sull'economia nazionale si ottiene moltiplicando i valori ottenuti per il numero di casi attesi in base ai dati epidemiologici di prevalenza. Si osserva una notevole variabilità delle stime presentate, legata alle diverse definizioni dei costi e alle modalità di calcolo applicate nei vari studi.

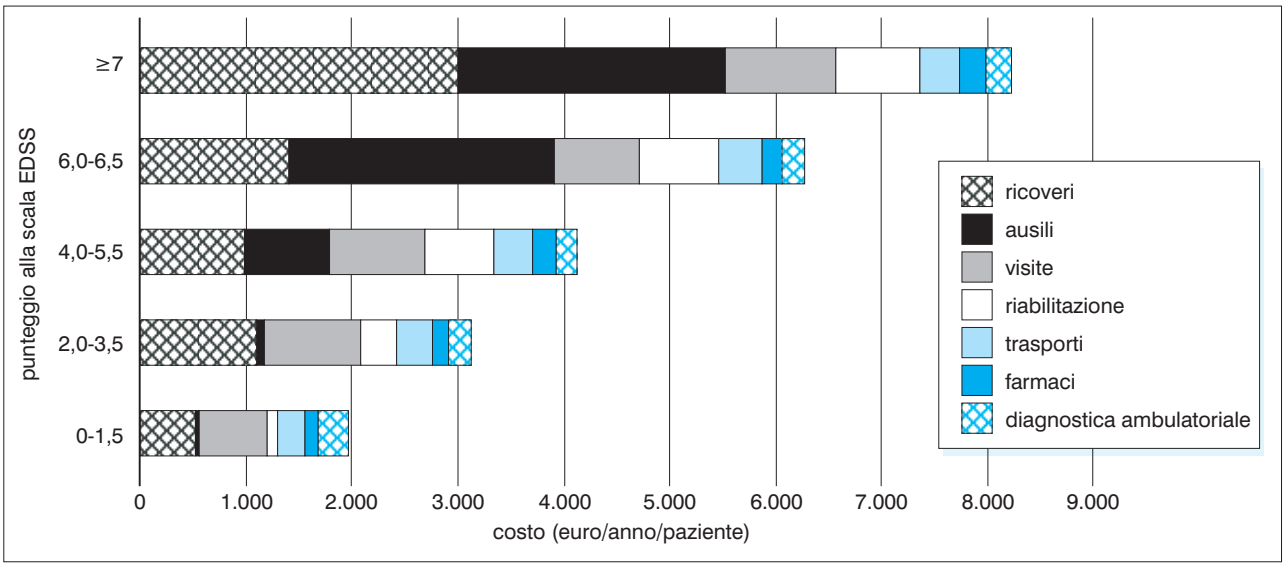
Henriksson et al.[8] hanno rilevato come la somministrazione di un'intervista strutturata a un campione di pazienti consenta una rilevazione più dettagliata dei costi diretti, cioè le spese assorbite dal processo assistenziale. Queste comprendono non solo risorse sanitarie (staff medico e infermieristico, esami, terapie eccetera) ma anche le spese sostenute dal paziente o dai servizi sociali per garantire gli spostamenti necessari alla cura, ausili e modifiche strutturali all'abitazione legate alla disabilità, nonché il costo di un'assistenza alla persona. Rispetto a una precedente analisi dei consumi condotta con metodologia *top-down*[3] questo secondo studio ha quindi stimato un costo medio annuo per paziente di 45.300 dollari contro 5.200 dollari. L'incremento di spesa è legato anche all'introduzione della terapia con interferone che fa lievitare la quota farmaci dall'1% al 34% dei costi diretti sanitari.

La struttura dei costi sanitari presenta essa stessa una notevole variabilità, in funzione della disponibilità di servizi, delle modalità di accesso e dei protocolli locali. Negli studi che riportano confronti internazionali, le differenze più rilevanti riguardano le ospedalizzazioni e il numero delle visite specialistiche effettuate.[5]

Tali consumi riflettono inoltre il tipo di pazienti selezionati per l'osservazione. Un fattore rilevante nei pazienti con sclerosi multipla remittente recidivante è certamente il numero di ricadute all'anno, che può giungere a triplicare i costi sostenuti dalla struttura ospedaliera nel caso la frequenza di ricadute sia superiore a 3 all'anno.[9] Eventuali patologie associate (comorbilità) possono determinare un incremento variabile dal 5 al 30% dei costi medi di trattamento, per la necessità di controllare complicanze evolutive, soprattutto cardiovascolari.[9]

Tutti gli studi considerati, eccetto uno,[4] riportano una stima dei costi indiretti, generalmente ricondotti alle perdite di produttività connesse alle assenze dal lavoro o alla riduzione della capacità

Figura 4. Costi medi annui per paziente con sclerosi multipla in base alla gravità della condizione e alla fonte di costo.



funzionale del paziente. In base ai dati della tabella 1, i costi indiretti della sclerosi multipla possono rappresentare dal 20% al 70% dei costi complessivi della malattia. La loro valorizzazione tende però a enfatizzare lo stato occupazionale dei pazienti, esponendo l'analisi a distorsioni potenzialmente inique, come una sottostima del danno subìto dagli individui più compromessi. Per questo, vari autori hanno attribuito un valore monetario alla perdita del tempo libero per i soggetti privi di un'attività lavorativa.[2,5,8] L'opportunità di tale correzione va confrontata con l'osservazione che entro 10 anni dall'esordio fra il 50 e l'80% dei pazienti con sclerosi multipla risulta senza lavoro. Inoltre, nei sistemi sanitari a prevalente settore privato, come gli Stati Uniti, si è calcolato che la sclerosi multipla può costare al paziente il 40% del proprio patrimonio familiare, fra spese mediche e riduzione della capacità di reddito.[5]

Fra le variabili prognostiche, è il livello di gravità della sclerosi multipla a incidere significativamente sui costi complessivi, sia aumentando i costi diretti sia attraverso le conseguenze della malattia sulla funzionalità del paziente. In tabella 2 è riportata la variazione dei costi totali della malattia in funzione della situazione clinica del paziente, classificata secondo tre categorie: lieve, moderata, grave. Emerge una tendenza in incremento del valore dei servizi in funzione dei gradi di disabilità del paziente, che tuttavia sono definiti nei vari studi per punteggi differenti della scala EDSS, e pertanto parzialmente sovrapposti.

Nello studio italiano[6] sono stati individuati 5 gradi di disabilità in funzione dei seguenti livelli della scala di Kurtzke: asintomatico (EDSS ≤1,5), menomazione (2,0-3,5), disabilità (4,0-5,5), deambulazione con appoggio (6,0-6,5), non deambulante (≥7,0). Il grafico di figura 4 mostra come nel nostro servizio sanitario l'aumento di valore dei costi diretti per il trattamento della malattia sia guidato dal progressivo incremento dei costi della disabilità, caratterizzati da ricoveri ospedalieri e ausili. Gli stessi autori hanno anche calcolato il costo complessivo della malattia per l'intero ciclo di vita in circa 581.000 euro.

La stima dei costi *lifetime* comporta l'estrapolazione di dati di efficacia a breve a una prospettiva di lungo termine. Questo procedimento espone a possibili speculazioni e distorsioni, in quanto le misure di esito utilizzate negli studi (riduzione delle recidive, tempo alla progressione, grado di disabilità) possono non essere predittive sulla situazione futura del paziente. La stessa modalità di calcolo dei costi proiettati a distanza di tempo (attualizzazione) introduce una sottostima dei costi generati nel futuro. I risultati dipendono quindi sostanzialmente dal modello applicato per proiettare i costi lungo tutta la sopravvivenza residua del paziente.[18] La maggior parte di questi assume una stabilizzazione o progressione della disabilità sul lungo termine, mentre il decorso della malattia può prevedere un miglioramento o un rapido grave peggioramento. Nello studio canadese,[2] il costo medio annuo per ciascuno degli stadi di gravità considerati è stato pesato per il numero atteso di anni trascorsi in quello stadio in base a dati epidemiologici. Altri studi hanno calcolato i costi *lifetime* secondo un modello probabilistico di malattia che attribuisce a ogni stato di salute la frequenza di passaggio a un livello successivo per ogni anno di sopravvivenza (modelli di Markov).[19]

Qualità della vita

La perdita di qualità di vita (QoL) è considerata un costo intangibile e può essere stimata con riferimento a un valore ideale pari a 1 mediante questionari e strumenti di valutazione standardizzati. La QoL di soggetti con sclerosi multipla è inferiore sia a quella sperimentata da soggetti di pari età appartenenti alla popolazione generale, sia a quella di pazienti affetti da altre patologie croniche.[14] Tale differenza è correlata al livello di disabilità e appare più evidente per punteggi EDSS uguali o superiori a 3,0.[19]

Lo studio canadese[20] ha esplorato i livelli di QoL di 198 pazienti con sclerosi multipla mediante uno strumento standardizzato (SF-36). Nelle forme lievi i punteggi risultano inferiori

del 30% rispetto a soggetti sani per tutti gli ambiti della QoL, mentre per livelli di disabilità più elevati risultano significativamente più compromessi i 3 domini riguardanti funzione fisica, ruolo fisico e funzione sociale.

L'utilità associata allo stato di salute esprime il valore attribuito dal paziente al livello di compromissione funzionale sperimentato, rispetto a una condizione ideale di perfetta integrità psico-fisica (utilità =1). Uno studio condotto in un campione di pazienti con sclerosi multipla con vario grado di disabilità ha rilevato una perdita media di utilità di 0,5 QALY/anno rispetto a soggetti di pari età della popolazione generale.[8] In altre parole, per questi pazienti il valore percepito dello stato di salute è diminuito di una quota equivalente a un dimezzamento dell'esperienza di vita. L'analisi dei livelli di utilità in soggetti con sclerosi multipla appare correlata al grado di disabilità misurato con la scala di Kurtzke.[8,19,20] Somministrando il questionario standardizzato EuroQOL (EQ-5D)[20] a 102 pazienti con sclerosi multipla, Parkin et al.[14] hanno stimato i valori di utilità associati a punteggi EDSS da 3 a 7. I pazienti con recidiva hanno livelli di utilità inferiori a quelli in remissione. Gli effetti di una recidiva si protraggono per mesi. Analoghe rilevazioni sono state effettuate da Henriksson[8] e Grima[7] con risultati sovrapponibili (tabella 3).

I costi intangibili subiti dal paziente non si associano solo alla condizione di cronicità. Henriksson et al.[8] hanno calcolato che in fase di riesacerbazione il paziente sperimenta una perdita di utilità di 0,06 rispetto allo stato di remissione clinica.

Costo-efficacia

Gli studi farmacoeconomici relativi al trattamento della sclerosi multipla derivano da rianalisi dei dati pubblicati da studi clinici o revisioni non sistematiche sull'efficacia attesa dei farmaci considerati. Poiché la valutazione economica è finalizzata a calcolare il costo di un eventuale beneficio terapeutico, essa tende a enfatizzare i dati di singoli studi che hanno fornito risultati positivi. E' bene quindi sottolineare che, se i risultati di seguito esposti presentano una determinata stima di costo per ogni unità di efficacia, ciò non significa che tale efficacia sia provata.

Tabella 3. Punteggi di utilità associati a differenti livelli della scala EDSS, rilevati da diversi studi*

EDSS	Parkin[14]	Henriksson[8]	Grima[7]
1			0,83
2			0,84
3	0,71	0,68	0,71
4	0,66	0,52	0,71
5	0,52	0,52	0,62
6	0,49	0,52	0,59
7	0,35	0,17	
8	0,17		
9	0,08		

* Nonostante le differenti tecniche di rilevazione applicate, i valori risultano sostanzialmente sovrapponibili.

Considerando che la sclerosi multipla non compromette tanto la durata della sopravvivenza del paziente quanto la sua qualità, la misura di risultato impiegata è generalmente l'anno di vita di utilità unitaria (QALY), che pesa il tempo trascorso dal paziente in un determinato stato clinico per l'utilità a esso associata.

Nello studio di Forbes et al.[23] è stato calcolato il costo per QALY della somministrazione di interferone beta 1-b nel trattamento di pazienti con sclerosi multipla progressiva secondaria. In base ai risultati dello studio europeo,[24] gli autori assumono che la terapia con interferone prolungata per 30 mesi produca una riduzione del 32% della proporzione di soggetti non deambulanti. E' stato calcolato il rapporto fra i costi differenziali legati alla terapia e il numero di QALY aggiuntivi garantiti al paziente (costo marginale per QALY), pari a 1.024.000 sterline.

Parkin et al.[14,25] hanno simulato in un modello decisionale il decorso di un'ipotetica coorte di pazienti con sclerosi multipla in un arco di tempo fino a 10 anni, confrontando gli effetti attesi della terapia con interferone beta 1-b rispetto al trattamento standard. Il modello costruito secondo il metodo di Markov prevede che tutti i pazienti si trovino inizialmente nello stato clinico corrispondente a un punteggio EDSS pari a 3. A ogni anno successivo la distribuzione dei punteggi EDSS nella coorte dipende dalla probabilità di peggioramento clinico, che è stata calcolata applicando stime del rischio di progressione derivate dai trial pubblicati sull'interferone beta 1-b [24,26] e beta 1-a[27]. Attribuendo agli stati definiti dai punteggi EDSS valori di utilità e di costo, gli autori hanno ottenuto un costo marginale per QALY di 328.300 sterline a 5 anni di follow up e 228.300 a 10 anni quando l'effetto dell'interferone è stato stimato in base allo studio IFNB.[26] Utilizzando i risultati dello studio PRISMS[26] e dello European Study nella sclerosi multipla progressiva secondaria[24] il costo per ogni QALY aggiuntivo attribuito alla terapia con interferone beta 1-b corrisponde, rispettivamente, a 393.300 sterline e 587.200 sterline, considerando un orizzonte di 10 anni.

Utilizzando un analogo modello decisionale e le stesse stime di utilità dello studio precedente, Nuijten et al.[19] hanno condotto un'analisi costo-utilità del trattamento con interferone beta sulla base dei principali studi pubblicati[24,26-28]. Applicando i costi indicati nello studio di Murphy et al.[5] secondo una prospettiva societaria, gli autori hanno calcolato un costo marginale per QALY pari a 51.582 sterline.

In un modello di malattia sviluppato sulla base di indagini epidemiologiche, Chilcott et al.[29] hanno analizzato il profilo costo-utilità di vari dosaggi di interferone beta 1-a, dell'interferone beta 1-b e del glatiramer acetato, utilizzando i dati delle principali sperimentazioni cliniche relative.[24,26-28,30] Lo studio, presentato al National Institute for Clinical Excellence ha mostrato per tutti i farmaci considerati una probabilità inferiore al 18% che il costo marginale di ogni QALY risulti inferiore alla soglia convenzionale di 20.000 sterline, considerata un valore accettabile per il beneficio ottenuto. Infatti le migliori stime ottenute su un orizzonte temporale di 20 anni attribuiscono al guadagno di 1 QALY il costo di 30.400-35.700 sterline per l'interferone 1-a, 44.400-49.600 sterline per l'interferone 1-b e 168.500 sterline per il copolimero.

Conclusioni

- I risultati delle revisioni dimostrano che non sono disponibili studi randomizzati e con follow up a lungo termine; per tale motivo le prove di efficacia dei trattamenti attualmente utilizzati sono limitate. Sono necessari nuovi studi, di grandi dimensioni, che valutino l'efficacia e gli eventi avversi dei trattamenti a lungo termine.
- In tutti gli studi esaminati si è osservata la mancanza di esiti rilevanti per i pazienti, cioè quelli di cui i pazienti stessi sono consapevoli, come la gravità dei sintomi, la qualità della vita, la disabilità misurata con strumenti adeguati. Gli studi clinici futuri dovranno utilizzare esiti rilevanti per i pazienti.
- Gli studi di trattamenti immunosoppressori potenzialmente utili, come l'azatioprina, sono pochi e vecchi, a fronte dei grandi investimenti recenti della ricerca sugli interferoni. Sono necessari studi che confrontino interferoni beta con farmaci immunosoppressori, come l'azatioprina che, a parità di efficacia, permetterebbero di risparmiare grandi quantità di risorse utilizzabili per la ricerca sulla malattia, per gli interventi di riabilitazione e per migliorare i servizi sociali di aiuto alle famiglie.
- La qualità metodologica degli studi clinici è risultata generalmente bassa. I dati riportati negli articoli pubblicati sulle riviste scientifiche sono risultati spesso incompleti e differenti rispetto a quelli riportati nelle analisi presentate alle autorità regolatorie, la Food and Drug Administration (FDA) o la Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA). Abbiamo dovuto far ricorso a questi documenti per poter disporre dei dati per le revisioni. Le analisi basate sui dati pubblicati davano spesso l'impressione che il farmaco fosse ampiamente più efficace del controllo, ciò che non emergeva dalle analisi presentate all'autorità regolatoria.
- L'accesso ai dati per condurre le revisioni è un processo lungo e difficile in mancanza di dati completi e coerenti negli articoli. Nella nostra esperienza, i ricercatori responsabili degli studi non hanno avuto accesso ai dati, che sono risultati di proprietà della azienda farmaceutica, e le aziende stesse, a cui ci siamo rivolti, non ce li hanno forniti. Gli studi con risultati negativi non sono stati pubblicati.
- I risultati delle revisioni mostrano che non ci si può basare semplicemente sui dati pubblicati per scegliere uno specifico trattamento. Senza l'accesso a tutti i dati primari degli studi, sia positivi sia negativi, pubblicati e non, e ad analisi indipendente, le prove di efficacia di un trattamento non sono certe.

Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221-1231.
2. The Canadian burden of illness study group. Burden of illness of multiple sclerosis. Part I: cost of illness. Can J Neurol Sci 1998; 25: 23-30.
3. Henriksson F, Jonsson B. The economic cost of MS in Sweden in 1994. Pharmacoeconomics 1998; 13: 597-606.
4. Carton H, Loos R, Pacolet J et al. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 444-450.
5. Murphy N, Confavreux C, Haas J et al. Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France. Pharmacoeconomics 1998; 13: 607-622.
6. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D et al. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. J Neurol 2002; 249: 152-163.
7. Grima DT, Torrance GW, Francis G et al. Costs and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. Mult Scler 2000; 6: 91-98.
8. Henriksson F, Fredrikson S, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis – A population-based cross-sectional study in Sweden SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance 2000; 361: 1-58.
9. Grudzinski AN, Hakim Z, Cox ER, Labiner DM, Bootman JL. Economic assessment of the relationship between disease exacerbations and the cost of multiple sclerosis. J Managed Care Pharm 2000: 19-24.
10. Stolp-Smith KA; Atkinson EJ, Campion ME, O'Brien PC, Rodriguez M. Health care utilization in multiple sclerosis: A population-based study in Olmsted County, MN Neurology 1998; 50: 1594-1600.
11. Whetten-Goldstein K, Sloan FA, Goldstein LB, Kulas ED. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. Mult Scler 1998; 5: 419-425.
12. Harvey C. Economic costs of multiple sclerosis: how much and who pays? National Multiple Sclerosis Society, Health Services Research Reports 1995; ER-6005.
13. Asche CV, Ho E, Chan B, Coyte PC. Economic consequences of multiple sclerosis for Canadians. Acta Neurol Scand 1997; 95(5): 268-274.
14. Parkin D, McNamee P, Jacoby A et al. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. Health Technol Assessment 1998; 2: 1-66.
15. Blumhardt LD, Wood C. The economics of multiple sclerosis: a cost of illness study. Brit J Med Econ 1996; 10: 99-118.
16. Holmes J, Madgwick T, Bates D. The cost of multiple sclerosis. Brit J Med Econ 1995; 8: 181-193.
17. O'Brien B. Multiple sclerosis, 1987. Office of Health Economics: London, UK.
18. De Tournay B. The value of economic modelling studies in the evaluation of treatment strategies for multiple sclerosis. Value in Health 2002; 5: 1-2.

19. Nuijten MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. Value Health 2002; 5(1): 44-54.

20. The Canadian burden of illness study group. Burden of illness of multiple sclerosis. Part II: quality of life. Can J Neurol Sci 1998; 25: 31-38.

21. EuroQOL Group. EuroQOL: a new facility for the measurement of health related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199-208.

22. Otten N. Comparison of drug treatments for multiple sclerosis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1998.

23. Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility study of interferon beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis BMJ 1999; 319: 1529-1533.

24. European Study Group on Interferon beta 1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Placebo controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1491 1497.

25. Parkin D, Jacoby A, McNamee P et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon b: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 144-149.

26. The IFNB, Multiple Sclerosis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised controlled trial. Neurology 1995; 45: 1277-1285.

27. PRIMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1498-1504.

28. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996; 39: 285-293.

29. Chilcott J, McCabe C, Tappenden P et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. BMJ 2003; 326: 522.

30. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multi center, double blind, placebo controlled trial. Am Acad Neurol 1995; 45: 1268 1276.

Studi inclusi nelle revisioni

Barnes MP, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Shaw DA. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: short term results of a placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 1985; 8424(1): 297-300.

Barnes MP, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Shaw DA. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: final results of a placebo-controlled, double blind trial. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1987; 50(11): 1402-1406.

Basmajian JV, Yucel V. Effects of GABA-derivative (BA-34647) on spasticity. Preliminary report of a double-blind cross-over study & rehabilitation. American Journal of Physical Medicine 1974; 53(5): 223-228.

Basmajian JV. Lioresal (baclofen) treatment of spasticity in multiple sclerosis. American Journal of Physical Medicine 1975; 54(4): 175-177.

Basmajian JV, Shankardass K, Russell D. Ketazolam treatment for spasticity: double-blind study of a new drug. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1984; 65(11): 698-701.

Basmajian JV, Shankardass K, Russell D. Ketazolam once daily for spasticity: double-blind cross-over study. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1986; 67(8): 556-557.

Bass B, Weinshenker B, Rice GP, Neseworthy JH, Cameron MG, Hader W et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1988; 15(1): 15-19.

Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbationg-remitting multiple sclerosis. New England Journal of Medicine 1987; 317(7): 408-414.

Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. Neurology 1991; 41(4): 533-539.

Bovier P, Cambier J, Morselli PL. Double-blind study of progabide in spasticity. Etude en double-aveugle du progabide dans le spasticite. Therapie 1985; 40(3): 181-185.

Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1991; 72(3): 186-189.

Chrzanowski C. A new muscle relaxant, DS 103-282, versus baclofen in the treatment of chronic spasticity. 8th International Congress of Physical Medicine and Rehabilitation 1980; p45. Stockholm, Sweden: Print Minab, Sweden.

Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. Archives of Neurology 1989; 46(6): 676-680.

Colli E, Calabrò A, Gentile V, Mirone V, Soli M. Multicenter study on the use of intracavernous alprostadil sterile powder in the treatment of erectile dysfunction. Giornale Italiano di Andrologia 1994; 1: 75-77.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Annals of Neurology 2001; 149(3): 290-297.

Confavreux C, Mathieu C, Cacornac R, Aimard G, Devic M. Hyperbaric oxygen in multiple sclerosis. La Presse Médicale 1986; 15(28): 1319-1322.

Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1994; 44: 406-413.

Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 62(2): 112-118.

Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D. Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis. Current Medical Research & Opinion 1988; 10(10): 699-708.

Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. Neurology 1978; 28(11): 1094-1098.

Fischer BH, Marks M, Reich T. Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. New England Journal of Medicine 1983; 308(4): 181-186.

From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica 1975; 51(2): 158-166.

Gelenberg AJ, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. Neurology 1973; 23(12): 1313-1315.

Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J et al. Low dose (7.5mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Annals of Neurology 1995; 37(1): 30-40.

Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. Neurology 1995; 45(4): 712-717.

Harper GD, Suke R, Bass BH, Bass MJ, Bull SB, Reese L, Noseworthy JH, Rice GPA, Ebers GC. Hyperbaric oxygen therapy in chronic stable multiple sclerosis: double-blind study. Neurology 1986; 36(7): 988-991.

Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 2002; 360: 2018-2025.

Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, Flint Beal M, Kevy SV, Propper RD et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. New England Journal of Medicine 1983; 308: 173-180.

Hauser SL, Doolittle TH, Lopez-Bresnahan M, Shahani B, Schoenfeld D, Shin VE et al. An antispasticity effect of threonine in multiple sclerosis. Archives of Neurology 1992;49:923-6.

Hellstrom WJG, Bennett AH, Gesundheit N, Kaiser FE, Lue TF, Padma-Nathan H et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the erectile response to transuretrhal alprostadil. Urology 1996; 48: 851-856.

Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreeczy-Kleedorfer B et al.

Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2000; 68(6): 707-712.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Annals of Neurology 1996; 39(3): 285-294.

Jellinger K. A controlled, double-blind, clinical, therapeutic, comparative study with two parallel groups (tizanidine and diazepam) in ambulant/hospitalized patients with multiple sclerosis. Unpublished Sandoz Research Report 1983.

Joder-Ohlenbusch AM, Schechter PJ. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of -vinyl GABA treatment in spasticity. Unpublished Research Report 1984.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1995; 45(7): 1268-1276.

Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Kalkers NF, van Loenen AC, Staats PGM et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. Neurology 2002; 58(9): 1404-1407.

Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. Journal of Interferon Research 1993; 13(5): 333-40.

Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine pemoline, and placebo. Neurology 1995; 45(11): 1956-1961.

L'Hermitte F, Roullet E, Lyon-Caen O et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic multiple sclerosis. Results of a placebo-controlled double-blind study in 49 patients. Revue Neurologique (Paris)1986; 142(3): 201-206.

Lapierre Y, Elie R, Tetrault L. The antispasticity effect of Ba 3467. A GABA derivative. Current Therapeutic Research 1974; 16: 1059-1068.

Lapierre YD, Bouchard S, Tansey C, Gedron D, Barkas WJ, Francis CB. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1987; 14(3Suppl): 513-517.

Levine I, Jossmann PB, Friend DG, DeAngelis V. Prazepam in the treatment of spasticity. A quantitative double-blind evaluation. Neurology 1969; 19(5): 510-516.

Likosky WH, Fireman B, Elmore R, Eno G, Gale K, Goode BG et al. Intensive immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the kaiser study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1991; 54: 1055-1060.

Luisto M, Moller K, Nuutila A, Palo J. Dantrolene sodium in chronic spasticity of varying etiology. A double-blind study. Acta Neurologica Scandinavica 1982; 65(4): 355-362.

Mathiowetz V, Matuska KM, Murphy ME. Efficacy of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2001; 82(4): 449-456.

Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. Journal of Neurology 1997; 244(3): 153-159.

Mondrup K, Pedersen E. The clinical effect of the GABA-agonist, progabide, on spasticity. Acta Neurologica Scandinavica 1984; 69(4): 200-206.

Myhr KM, Riise T, Green Lilleas FE, Beiske TG, Celius EG, Edland A et al. Interferon-alpha2a reduces MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. Norwegian Study Group on Interferon-alpha in Multiple Sclerosis. Neurology 1999; 52(5): 1049-1056.

Neiman J, Nilsson BY, Barr PO, Perrins DJD. Hyperbaric oxygen in chronic progressive multiple sclerosis: visual evoked potentials and clinical effects. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1985; 48(6): 497-500.

O'Hara L, Cadbury H, De Souza L, Ide L. Evaluation of the effectiveness of professionally guided self-care for people with multiple sclerosis living in the community: a randomized controlled trial. Clinical Rehabilitation 2002; 16(2): 119-128.

Oriani G, Barbieri S, Cislaghi G, Albonico G, Scarlato G, Mariani C, Pirovano C. Long-term hyperbaric oxygen in multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind trial with evoked potentials studies. Journal of Hyperbaric Medicine 1990; 5: 237-245.

Padma-Nathan H, Hellestrom WJG, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE et al. Treatment of men with erectile dysfuction with transurethral alprostadil. New England Journal of Medicine 1997; 336(1): 1-7.

Pellkofer M, Paulig M. Comparative double-blind study of the effectiveness and tolerance of baclofen, tetrazepam and tizanidine in spastic movement disorders of the lower extremities. Medizinische Klinik 1989; 84(1): 5-8.

Perkin GD, Aminoff MJ. A trial of brolitene in the treatment of spasticity. British Journal of Clinical Pharmacology 1976; 3(5): 879-882.

Rinne U. Tizanidine treatment of spasticity in multiple sclerosis and chronic myelopathy. Current Therapeutic Research 1980; 28: 827-836.

Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue and multiple sclerosis. Archives of Neurology 1988; 45(10): 1104-1106.

Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. Multiple Sclerosis 2001; 7(6): 354-358.

Rudick RA, Breton D, Krall RL. The GABA-agonist progabide for spasticity in multiple sclerosis. Archives of Neurology 1987; 44(10): 1033-1036.

Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. Archives of Neurology 1977; 34(7): 422-428.

Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1979; 6(3): 351-354.

Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1976; 39(4): 350-356.

Sheplan L, Ishmael C. Spasmolytic properties of dantrolene sodium: clinical evaluation. Military Medicine 1975; 140(1): 26-29.

Smith C, Birnbaum G, Carter JI, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1994; 44(11): S34-S42.

Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. Current Medical Research & Opinion 1981; 7(6): 374-383.

Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. Annals of Neurology 1990; 28(4): 512-515.

Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. Acta Neurologica Scandinavica 1987; 75(3): 190-194.

Tell G. Double-blind, placebo-controlled crossover study of multiple oral doses of RMI 71,754 (Vigabatrin) in ten hospitalised patients with muscle spasticity. Unpublished Research Report 1981.

The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group, Noseworthy JH, Ebers GC, Gent M, Seland TP, Shumak KH et al. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. Lancet 1991; 337: 441-446.

The Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1987; 14(3): 273-278.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43(4): 655-661.

The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1998; 352(9139): 1498-1504.

The United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. Neurology 1994; 44 Suppl 9(11): S70-S78.

Tolosa ES, Soll RW, Loewenson RB. Treatment of spasticity in multiple sclerosis with dantrolene. Journal of American Medical Association 1975; 233(10): 1046.

van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Dooms G, Lissoir F, Carton H et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone

versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. Acta Neurologica Belgica 2001; 101(4): 210-216.

Vanage SM, Gilbertson KK, Mathiowetz V. Effects of an energy conservation course on fatigue impact for persons with progressive multiple sclerosis. American Journal of Occupational Therapy 2003; 57(3): 315-323.

Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clinical Rehabilitation 2003; 17(1): 21-29.

Wender M, Tokarz-Kupczyk E et Mularek O. Early results of the treatment of chronic progressive forms of multiple sclerosis with cyclophosphamide and ACTH. Neur Neurochir Pol 1988; 22(5): 399-403.

Wiles CM, Clarke CRA, Irwin HP, Edgar EF, Swan AV. Hyperbaric oxygen in multiple sclerosis: a double blind trial. British Medical Journal 1986; 292(6517): 367-371.

Williams G, Abbou CC, Amar T, Devaux P, Flam TA , Lycklama GAB et al. The effect of transurethral alprostadil on the quality of life of men with erectile dysfunction, and their partners. MUSE study group. British Journal of Urology 1998; 82(6): 847-854.

Wood J, Stell R, Unsworth I, Lance JW, Skuse N. A double-blind trial of hyperbaric oxygen in the treatment of multiple sclerosis. The Medical Journal of Australia 1985; 143(6): 238-241.

Wuthrich, R. A comparative trial of tizanidine and baclofen in the treatment of spasticity due to multiple sclerosis (study No 31). Unpublished Sandoz Research Report 1981.

Riferimenti bibliografici per revisioni o protocolli

Revisioni

Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update.

Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.

Rice G PA, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, Incorvaia B, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.

Taus C, Solari A, D'Amico R, Branās P, Hyde C, Giuliani G, Pucci E. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM , Cardol M, Van de Nes JCM, Van den Ende CHM. Occupational therapy for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Gray OM , McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.

Urciuoli R, Cantisani TA, Carlinil M, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.

Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.

Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate (Copaxone) for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.

Protocolli

Filippi M, Martinelli-Boneschi F, Comi G, Rovaris M. Mitoxantrone for secondary progressive and progressive relapsing multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.

Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Ciucci G, Floriani I. Plasma exchange for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

Casetta I, Iuliano G. Azathioprine treatment for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Killestein J, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Cannabinoids for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Farinotti M, Simi S, Lupo D, Thornton N, Brait L. Dietary interventions for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Nicholas RS, Freide T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Rog DJ, Young C. Treatment of neuropathic pain for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R, Cole J. Psychological interventions for multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.

Rice G, Ebers G, Fredrikson S, Mason D, Tesser M, Filippini G. Recombinant interferons for secondary progressive multiple sclerosis. (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.

Effective Health Care
edizione italiana

Bimestrale sull'efficacia degli interventi nell'assistenza sanitaria

ANNO VII N. 4
luglio-agosto 2003

EDITORE

ZADIG srl www.zadig.it
via Calzecchi 10, 20133 Milano
tel. 02/75261361-4
fax 02/76113040
e-mail: ehc@zadig.it

In collaborazione con
AREAS-Centro Cochrane italiano

Direttore responsabile
Pietro Dri
Direttore scientifico
Alessandro Liberati
Direttore editoriale
Roberto Satolli
Traduzione e aggiornamento
Diego Inghilleri
Grafica
Luigi Bona

© Copyright 2003 **NHS Centre for Reviews and Dissemination**

La traduzione di Effective Health Care è pubblicata grazie a un accordo con The Royal Society of Medicine Press Limited.

Pubblicazione bimestrale. Registrazione del Tribunale di Milano n.117 del 10/3/97. Spedizione in AP – 45% – art. 2 comma 20/b legge 662/96 – Milano. Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n. 4841.

Prezzo del numero: 9,00 euro (arretrato 11,00 euro). Abbonamento annuo: 46,00 euro (istituzioni 62,00 euro).

Testata associata
A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA
CONFINDUSTRIA

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Zadig srl, Responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 Milano.
IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n. 633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989.
Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Stampa
Geca, Cesano Boscone (Milano).

COME ABBONARSI

L'abbonamento annuale per il 2003 è di 46,00 euro (per le istituzioni 62,00 euro)

Per i soci di AREAS-Centro Cochrane italiano il costo dell'abbonamento annuo è di soli 36,00 euro più 60,00 euro di iscrizione all'Associazione.

Per abbonarsi basta scegliere tra:

- pagamento con carta di credito (Carta Sì, VISA, Eurocard, Master Card) comunicando per telefono (02-75261361-4) o per fax (02-76113040) o per e-mail (abbonamenti@zadig.it) il proprio nome e cognome, il numero della carta di credito e la data di scadenza;
- versamento sul conto corrente postale n. 39318209 intestato a Zadig srl, via Calzecchi 10, 20133 Milano, scrivendo il proprio nome e cognome e indirizzo completo, oltre al numero di telefono;

Chi scegliesse l'opzione scontata, iscrivendosi contestualmente all'Associazione, deve versare l'importo di 96,00 euro sul conto corrente postale numero 40341950 intestato ad AREAS-CCI.

Ogni copia arretrata costa 11,00 euro più le spese postali, e potrà essere richiesta all'editore.

Effective Health Care è basata su revisioni sistematiche e sulla sintesi della ricerca sull'efficacia clinica, sul bilancio costo-beneficio e sull'accettabilità degli interventi del servizio sanitario. Il lavoro di revisione è svolto da un gruppo di ricercatori che usano criteri metodologici predefiniti, con l'aiuto di specialisti esperti per ogni argomento. Grande cura viene posta per assicurare che il lavoro e le conclusioni raggiunte sintetizzino in maniera adeguata e corretta i dati della ricerca. L'Università di York, l'Università di Leeds e l'editore declinano ogni responsabilità per qualunque conseguenza dannosa possa venire dall'uso di *Effective Health Care*.

Questo numero di *Effective Health Care* è stato scritto da:

- Graziella Filippini, MSCRG Coordinatig Editor, US neuroepidemiologia, Istituto nazionale neurologico C. Besta, gfilippini@istituto-besta.it
- Liliana Coco, MSCRG Administrator, US neuroepidemiologia, Istituto nazionale neurologico C. Besta, neuroepidemiologia@istituto-besta.it
- Luca M. Munari, direttore sanitario, Azienda ospedaliera Niguarda Ca' granda, piazza Ospedale maggiore 3, 20162 Milano, luca.munari@ospedaleniguarda.it

Gruppo editoriale Cochrane Sclerosi Multipla
Editors: Roberto D'Amico, Italia; George Ebers, Gran Bretagna; Graziella Filippini (co-ordinating editor), Italia; Sten Fredrikson, Svezia; George PA Rice, Canada; Silvana Simi (consumer representative), Italia; Bernard MJ Uitdehaag, Olanda; Dean M Wingerchuk (comments and criticism editor), Stati Uniti.
Review Group co-ordinator: Liliana Coco, Italia.
Trial search co-ordinator: Maura Moggia, Italia.
Per informazioni: Liliana Coco, Multiple Sclerosis Group presso: Unità di neuroepidemiologia, Istituto nazionale neurologico «C. Besta», via Celoria 11, 20133 Milano; tel. +39 02 2394201, fax +39 02 70638217, e-mail: neuroepidemiologia@istituto-besta.it

Questo numero di *Effective Health Care* edizione italiana esce con grave ritardo rispetto alla data di pubblicazione prevista per motivi non legati all'editore italiano, che comunque si scusa con i propri abbonati.

DA CONSULTARE PREFERIBILMENTE ENTRO IL: 30 NOV. 2004