

S m ILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2
N. 1 - 2018 **1**

Il rischio di cadute e fratture nei pazienti
con sclerosi multipla *Pietro Annovazzi*

2

L'applicazione clinica dei criteri diagnostici
di McDonald 2017 *Vittorio Mantero*

6

 *intervista a...* dott.ssa Paola Gazzola

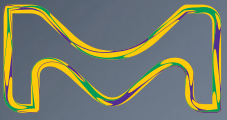
10

La sclerosi multipla pediatrica:
management generale *Vincenzo Busillo*

12

La gravidanza nelle donne affette da
sclerosi multipla: la gestione delle terapie
modificanti il decorso di malattia *Lorenzo Razzolini*

17



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica



Materiali destinati agli Operatori Sanitari - IT/NOVNI/0318/0007 - 23/03/2018



RebInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

LITOGRAFTODI s.r.l.

Finito di stampare nel mese di maggio 2018

Gli articoli rispecchiano esclusivamente l'esperienza degli Autori. Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte. La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

Indice

Il rischio di cadute e fratture nei pazienti con sclerosi multipla

Pietro Annovazzi

2

L'applicazione clinica dei criteri diagnostici di McDonald 2017

Vittorio Mantero

6

L'intervista a...

dott.ssa Paola Gazzola

10

La sclerosi multipla pediatrica: management generale

Vincenzo Busillo

12

La gravidanza nelle donne affette da sclerosi multipla: la gestione delle terapie modificanti il decorso di malattia

Lorenzo Razzolini

17

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



Il rischio di cadute e fratture nei pazienti con sclerosi multipla

Pietro Annovazzi

Centro SM, ASST Valle Olona – PO di Gallarate (VA)

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia che può determinare una serie di fattori di rischio per cadute e fratture, sia per condizioni legate alla malattia (alterazioni del movimento e della coordinazione, ridotta sensibilità propriocettiva, alterato tono muscolare, deficit cognitivi), sia per la presenza di osteoporosi e altre comorbidità ⁽¹⁾.

Le cadute causano una drammatica riduzione della qualità di vita dei pazienti con SM, rendendo molto difficile la loro giornata, riducendone l'indipendenza e limitandone le possibilità lavorative e sociali.

Altrettanto invalidante è la paura della caduta: un recente *paper* ha mostrato come pazienti con SM che avessero paura di cadere, pur non essendo mai effettivamente caduti, abbiano fatto registrare *performance* motorie meno valide di pazienti con un'anamnesi positiva per cadute, ma punteggi bassi nelle scale che valutano la paura di cadere ⁽²⁾.

Questo blocco psicologico è comunque giustificato, dato che le conse-

guenze in termini di frattura di una eventuale caduta rendono ancora più drammatico il quadro di disabilità, perché limitano per lunghi tratti o addirittura impediscono le possibilità riabilitative, determinando l'instaurarsi di un circolo vizioso, che accresce ulteriormente l'handicap motorio e di conseguenza il rischio di caduta.

Incidenza e fattori di rischio

Nonostante il problema riguardi una ragguardevole percentuale di pazienti con SM, solo nell'ultimo decennio sono stati pubblicati studi di coorte che indagano tale rischio in maniera sistematica. L'incidenza di cadute è ovviamente strettamente legata al grado di disabilità, con picchi del 50-60% in pazienti che necessitano di ausili per deambulare ⁽³⁾.

Un recente studio italiano ha confrontato l'incidenza di cadute in pazienti con SM, in rapporto a quella in pazienti con malattia di Parkinson e in soggetti con recente *ictus cerebri* ⁽⁴⁾.

Le persone con SM hanno mostrato una frequenza di cadute analoga a

quella di malati affetti da Parkinson (rispettivamente, 45.8% e 50%) quasi triplicata rispetto ai pazienti che avevano avuto un ictus nel mese precedente. La maggior parte dei pazienti ha una storia di cadute plurime, la cui frequenza è nettamente aumentata nei gruppi SM e Parkinson, quasi 5 volte tanto rispetto al gruppo *stroke*.

Sorprendentemente, da questo articolo emergerebbe che un più elevato livello di istruzione sia un fattore di rischio per le cadute ricorrenti, forse perché pazienti con un livello educativo più alto sono pazienti più attivi e quindi più tendenti a mettersi in situazioni di possibile caduta.

Quanto alle fratture, due studi basati sul Registro sanitario danese ^(5,6) hanno mostrato come queste - in particolare modo le fratture di tibia, bacino e femore - siano più frequenti (di circa 1.5 volte) nei pazienti con SM rispetto ai controlli.

In merito ai fattori di rischio dalle cadute, i primi indiziati, soprattutto in pazienti a bassa disabilità, potrebbero essere i farmaci assunti.

Recenti evidenze mostrano come non sia tanto il numero totale di farmaci a correlare con il rischio di cadute, quanto lo siano particolari categorie di farmaci; in particolare l'utilizzo di antidepressivi e ipnoinducenti, così come quello di miorilassanti è associato ad un'aumentata tendenza alle cadute ⁽⁷⁾. Uno studio del 2011 basato sui Registri dei medici di base del Regno Unito ⁽⁸⁾ ha evidenziato, inoltre, una correlazione tra utilizzo degli steroidi nella SM e fratture: per esempio il rischio di frattura d'anca è aumentato in chi ha utilizzato steroidi nell'anno precedente con *Hazard Ratio* di 2.79. Tale rischio aumenta con l'aumentare dell'età.

Altri fattori che identificano il paziente ad alto pericolo di cadute e fratture sono il sesso femminile, un'anamnesi positiva per precedenti cadute e, come è intuitivo pensare, la disabilità, con un rischio che raddoppia ad ogni punto in più alla scala EDSS ⁽⁹⁾. Un altro possibile predittore di cadute è la presenza di disturbi urinari: in particolare l'urgenza minzionale ne è significativamente e intensamente associata (OR 57.57; IC 95%: 3.43-966.05) ⁽¹⁰⁾.

I fattori correlati con la paura di cadere sono sia fisici (bassi punteggi alle scale di equilibrio e ai test di *performance* motoria come il test del cammino in 6 minuti - *six minutes walking test*, 6MWT), sia cognitivi (bassi punteggi a test neuropsicologici) ma non affettivi (nessuna correlazione con la scala di Beck per la depressione o la *Modified Fatigue Impact Scale* - MFIS - per la *fatigue*) ⁽¹¹⁾.

Uno studio prospettico che compara le cadute riportate da soggetti sani e rispetto a quelle segnalate da pazienti con SM ⁽¹²⁾ ha evidenziato che in questi ultimi la maggior parte delle cadute ha conseguenze più gravi e avviene

più facilmente in casa e durante attività della vita quotidiana. Nelle persone con SM, i motivi alla base della caduta sono più spesso correlati a fattori personali quali distrazione, fatica o debolezza. I soggetti sani, invece, attribuiscono più spesso le cadute a condizioni ambientali (es. superfici scivolose, scarsa illuminazione, o ostacoli sul cammino).

Valutazioni cliniche e strumentali

La quantificazione del rischio di cadute si basa sull'analisi dei disturbi dell'equilibrio e del cammino tramite scale (ad esempio la *Berg Balance Scale* - BBS) e test funzionali; negli ultimi anni, tuttavia, sono stati proposti approcci più oggettivi.

Tra tutti è stata più volte proposta l'utilità dell'analisi di posturografia quantitativa nel predire le cadute. I dati a supporto, tuttavia, non sempre sono intuitivi nell'interpretazione. Alcuni studi italiani ^(13,14), hanno suggerito che tale esame è - rispetto alla BBS - più sensibile e accurato, anche correggendo per sesso, disabilità, età o decorso della malattia, e hanno mostrato una forte correlazione tra il carico lesionale sottotentoriale e una peggiore *performance* ai test posturografici, nonché un maggior numero di lesioni cerebellari e troncoencefaliche in pazienti con anamnesi positiva per cadute.

Per contro, in uno studio di *Kalron et al.* del 2016 ⁽¹⁵⁾ che ha valutato in oltre 340 pazienti con SM l'impatto dei deficit in ambito piramidale, sensitivo e cerebellare sull'*outcome* posturografico, seppur - intuitivamente - i pazienti compromessi in tutti e tre gli ambiti abbiano mostrato maggior tendenza alle cadute rispetto a quelli con solo deficit motorio, cerebellare o sensitivo o ai pazienti con deficit in due ambiti

su tre, a sorpresa sembrano correlare maggiormente con alterazioni posturografiche i deficit in ambito motorio, rispetto a quelli in ambito cerebellare o sensitivo.

Oltre alla posturografia è stato recentemente esplorato l'utilizzo di misure elettrofisiologiche per la valutazione del paziente con SM a rischio di cadute ⁽¹⁶⁾, con risultati incoraggianti per quanto riguarda l'utilizzo di Potenziali Evocati (PE) sensitivi e vestibolari. Di fatto, oltre a valutazioni strumentali che possono avere un senso nell'individualizzare il trattamento riabilitativo - come vedremo oltre - è una accurata raccolta anamnestica che ha dimostrato la maggior utilità nel valutare il rischio di cadute.

Uno studio di *Cameron et al.* del 2013 ⁽¹⁷⁾ ha mostrato come la presenza di cadute nell'anno precedente predica a 6 mesi il rischio di un'altra caduta meglio di questionari specifici (*Activities-specific Balance Confidence Scale*, *Falls Efficacy Scale-International*, and *Multiple Sclerosis Walking Scale*) o misurazioni obiettive come EDSS, *Timed 25-Foot Walk test* e posturografia dinamica computerizzata; tale risultato è in linea con quanto osservato nello studio italiano di comparazione tra cadute in SM, Parkinson e *stroke* citato in precedenza.

Prevenzione e interventi

Nonostante l'elevata e aumentata incidenza di cadute, solo il 50% delle persone con SM riceve informazioni dal proprio medico sull'argomento ⁽¹⁸⁾. Prevenire cadute e fratture nei soggetti con SM è cruciale nel mantenere la mobilità di questi pazienti. La prevenzione parte dall'informare i malati e i *caregivers*, identificando soprattutto i pazienti più a rischio.

L'ideale approccio è multidisciplinare, e comprende uno *screening* dei fattori

di rischio, l'analisi delle *performance* motorie e di equilibrio e - ove necessario - una valutazione posturografica. Andranno poi valutate modificazioni dello stile di vita (dieta, consumo di alcool, esercizio fisico), razionalizzazione della terapia medica (ridurre, ad esempio, l'uso di ipnoinducanti o ipotensivizzanti in pazienti a rischio di cadute che presentano anche nicturia), un corretto utilizzo di ausili e un adattamento dell'ambiente domestico al paziente.

Nel paziente a rischio di cadute, è fondamentale valutare la presenza di osteoporosi con conseguente aumento dell'incidenza di fratture, sottoponendo il paziente a MOC. Tale valutazione è raccomandata anche in malati con SM di età avanzata, anamnesi positiva per ripetuti cicli di steroide o ridotta mobilità, altri noti fattori predisponenti l'osteoporosi.

In tutti i pazienti a rischio di cadute potrebbe essere fatta una prevenzione farmacologica con interventi volti a preservare un'adeguata mineralizzazione ossea, per esempio con supplementazione di calcio e vitamina D (ricordando anche che bassi dosaggi di vitamina D sono stati messi

in relazione con una maggiore attività di malattia nei pazienti con SM). Nei pazienti con effettiva osteoporosi è auspicabile la presa in carico in un Centro specifico per la prescrizione di terapie più mirate, come ad esempio l'acido alendronico ⁽¹⁹⁾.

Fondamentale poi è l'approccio riabilitativo. Sono molti i lavori che mostrano un'efficacia della riabilitazione nel ridurre l'incidenza delle cadute. Una metanalisi del 2015 ⁽²⁰⁾ ha quantificato tale effetto (*Risk Ratio* 0.74), anche se, per eterogeneità degli interventi analizzati e limitazioni metodologiche il dato non ha raggiunto la significatività statistica.

Soprattutto nel paziente con cadute, tale approccio deve essere intensivo e prolungato.

Un recente studio italiano ⁽²¹⁾ ha infatti mostrato come un intervento articolato con 20 sessioni 2-3 volte a settimana di riabilitazione specifica di equilibrio e mobilità non sia risultato efficace nel ridurre le cadute rispetto al gruppo di controllo, che riceveva una terapia fisica non specifica.

Recentemente, inoltre, è stato proposto un programma, denominato BRiMS (*Balance Right in Multiple*

Sclerosis) ⁽²²⁾ di valutazione e *self-training* per aumentare una mobilità sicura e ridurre le cadute in pazienti con SM. Il programma dura 13 settimane e consiste in una serie di scale auto-somministrate, nonché di valutazioni neurologiche e di *gait analysis*, a cui è accoppiato un programma di riabilitazione autosomministrato a domicilio e monitorato *online*. La fattibilità di tale approccio è in corso di validazione.

Conclusioni

Il rischio e la paura di cadute, nonché le conseguenze delle cadute, hanno un impatto drammatico sull'indipendenza e sulla qualità della vita delle persone affette da SM.

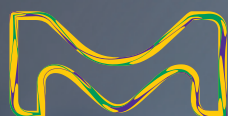
È fondamentale che il neurologo affronti apertamente e attivamente il problema con i pazienti e che avvii a valutazione specifica i pazienti più a rischio.

Una volta obiettato il rischio di cadute, vanno poi messe in atto le opportune strategie di prevenzione logistica, di razionalizzazione farmacologica e di riabilitazione, quest'ultima nella maniera più intensiva e continuativa possibile ■

Bibliografia

1. Gibson JC, Summers GD. Bone health in Multiple Sclerosis. *Osteoporos Int.* 2011; 22(12): 2935-49.
2. Kalron A, Allali G. Gait and cognitive impairments in multiple sclerosis: the specific contribution of falls and fear of falling. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(11):1407-16.
3. Coote S, Hogan N, Franklin S. Falls in people with multiple sclerosis who use a walking aid: prevalence, factors, and effect of strength and balance interventions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(4):616-21.
4. Beghi E, Gervasoni E, Pupillo E, et al. Prediction of Falls in Subjects Suffering From Parkinson Disease, Multiple Sclerosis, and Stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(4):641-51.
5. Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, et al. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Mult Scler.* 2012;18(5):622-7.
6. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology.* 2012;12;78(24):1967-73.
7. Comber L, Quinn G, McGuigan C, et al. Medication usage and falls in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Sep 1:1352458517731912.
8. Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(9):2271-9
9. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis: a longitudinal study. *Clin Rehabil.* 2009; 23(3):259-69.

10. Zelaya JE, Murchison C, Cameron M. Associations Between Bladder Dysfunction and Falls in People with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2017;19(4):184-190.
11. Khalil H, Al-Shorman A, El-Salem K, et al. Fear of Falling in People With Multiple Sclerosis: Which Clinical Characteristics Are Important? *Phys Ther*. 2017;97(7):698-706.
12. Carling A, Forsberg A, Nilsagård Y. Falls in people with multiple sclerosis: experiences of 115 fall situations. *Clin Rehabil*. 2018; 32(4):526-535.
13. Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, et al. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):55-60.
14. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, et al. The diagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(1):45-52.
15. Kalron A, Givon U, Frid L, et al. Static Posturography and Falls According to Pyramidal, Sensory and Cerebellar Functional Systems in People with Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164467.
16. Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Srinivasan AV, et al. Predicting falls in multiple sclerosis: Do electrophysiological measures have a better predictive accuracy compared to clinical measures? *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:199-203.
17. Cameron MH, Thielman E, Mazumder R, Bourdette D. Predicting falls in people with multiple sclerosis: fall history is as accurate as more complex measures. *Mult Scler Int*. 2013; 2013:496325.
18. Matsuda, P, Shumway-Cook A, Bamer A, et al. Falls in Multiple Sclerosis. *PM R*. 2011;3(7):624-32.
19. Binks S, Dobson R. Risk Factors, Epidemiology and Treatment Strategies for Metabolic Bone Disease in Patients with Neurological Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(5):199-210.
20. Gunn H, Markevics S, Haas B, et al. Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96(10): 1898-912.
21. Cattaneo D, Rasova K, Gervasoni E, et al. Falls prevention and balance rehabilitation in multiple sclerosis: a bi-centre randomised controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2018;40(5):522-526.
22. Gunn H, Andrade J, Paul L, et al. Balance Right in Multiple Sclerosis (BRiMS): a guided self-management programme to reduce falls and improve quality of life, balance and mobility in people with secondary progressive multiple sclerosis: a protocol for a feasibility randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2017;4:26.



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica



RebInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK

L'applicazione clinica dei criteri diagnostici di McDonald 2017

Vittorio Mantero

Dipartimento di Neuroscienze, ASST Lecco

Introduzione

La diagnosi di Sclerosi Multipla (SM) si fonda sia sulla storia e sull'andamento clinico del paziente, sia sulle immagini di Risonanza Magnetica (RM). Per poter porre una corretta diagnosi di SM è necessario che vi sia una concordanza tra questi due aspetti.

Nel corso degli anni si sono succeduti diversi criteri diagnostici con lo scopo di raggiungere una diagnosi di SM sempre più precisa ed il più precocemente possibile e poter quindi anticipare l'inizio del trattamento⁽¹⁻³⁾.

Ciò è stato reso possibile grazie al miglioramento delle tecniche di RM e ad un maggior numero di studi clinici incentrati sulla diagnosi precoce.

I vecchi criteri diagnostici hanno introdotto i concetti di disseminazione nello spazio (DIS, *Dissemination in Space*) e disseminazione nel tempo (DIT, *Dissemination in Time*), la cui contemporanea presenza è indispensabile perché si possa formulare una diagnosi di SM. In tutti i criteri, oltre a dover dimostrare la DIS e la DIT, è necessario escludere tutte le altre pato-

logie che potrebbero spiegare i sintomi del paziente e le lesioni della sostanza bianca cerebrale (concetto di *no better explanation*).

Nei criteri del 2005 per la dimostrazione della DIS erano necessari almeno tre dei seguenti quattro fattori:

- una lesione captante gadolinio (Gd⁺) o 9 lesioni T2;
- una lesione sottotentoriale;
- una lesione juxtacorticale;
- tre lesioni periventricolari.

Per la DIT era necessaria, invece, una nuova RM che dimostrasse:

- la presenza di una nuova lesione Gd⁺ a 3 mesi dall'esordio clinico, oppure;
- una nuova lesione T2 ad almeno 30 giorni.

Con questi criteri non era possibile porre una diagnosi di SM ad una prima RM, anche in presenza di numerose lesioni, ma era necessario attendere la comparsa di una nuova lesione ad

una successiva RM, con il risultato che spesso veniva rinviato anche per lungo tempo l'inizio del trattamento immunomodulante. Era possibile porre diagnosi di SM ad una prima RM solo qualora, in presenza di lesioni che soddisfacessero la DIS, il paziente avesse avuto sintomi suggestivi per patologia demielinizzante già ad un tempo "x" precedente la comparsa della sintomatologia, per cui aveva effettuato la prima RM. Ovvero la DIT era data da due differenti sintomi a due tempi diversi. I criteri diagnostici del 2010⁽³⁾ hanno introdotto un importante cambiamento nell'approccio clinico al paziente con SM, consentendo una diagnosi ed un trattamento più precoci, senza perdere sensibilità e specificità nella diagnosi. Con questi criteri è stato anche modificato il concetto di sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), ovvero un primo episodio clinico suggestivo di sclerosi multipla⁽⁴⁾.

Molti pazienti con un primo episodio clinico, che prima sarebbe stato classificato come CIS in attesa di un nuovo

episodio clinico e/o una nuova lesione alla RM, con i criteri 2010 hanno avuto subito diagnosi di SM e sono stati pertanto trattati precocemente.

Nei criteri del 2010 la DIS veniva semplificata potendo essere dimostrata dalla presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 aree del sistema nervoso centrale tra: periventricolare, juxtacorticale, sottotentoriale e midollo spinale. In questo modo, erano sufficienti 2 lesioni suggestive per demielinizzazione in due aree tipiche per dimostrare la DIS. Per quanto riguarda la DIT, invece, vi erano le maggiori novità, essendo dimostrabile in presenza di:

- una nuova lesione T2 o Gd⁺ ad una RM di *follow-up* successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM;
- una lesione asintomatica Gd⁺ ed una lesione non Gd⁺ contemporaneamente a qualunque tempo (perciò anche alla RM basale).

Pertanto, con i criteri del 2010 era possibile per la prima volta formulare la diagnosi di SM al primo episodio clinico. Ad esempio, prendiamo un paziente senza precedenti clinici che presenti un episodio di mielite trasversa. Alla RM vi è la presenza contemporanea di una lesione Gd⁺ juxtacorticale, una lesione T2 periventricolare ed una lesione Gd⁺ nel midollo spinale. Una volta escluse altre possibili diagnosi, a questo paziente potrà essere diagnosticata una SM; infatti sono presenti sia la DIS (almeno una lesione in almeno due delle aree tipiche), sia la DIT (presenza contemporanea di una lesione Gd⁺ e di una lesione non Gd⁺). Prima dei criteri del 2010, per la diagnosi sarebbe stato necessario attendere una nuova RM e

pertanto anche la terapia sarebbe stata procrastinata.

Nel 2016, il gruppo MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*) ha pubblicato un *Position Paper* condividendo delle linee guida aggiornate sui criteri radiologici nella SM⁽⁵⁾. In questo lavoro venivano proposte alcune importanti modifiche tra cui:

- tre o più lesioni anziché una sola per definire il coinvolgimento periventricolare per quanto riguarda la DIS;
- una lesione demielinizzante del nervo ottico va considerata per la DIS come ulteriore zona del sistema nervoso centrale;
- ampliamento del criterio di lesione juxtacorticale a corticale/juxtacorticale;
- nessuna distinzione tra lesione sintomatica o asintomatica sia per la DIS che per la DIT.

Alla fine del 2017, sono stati pubblicati i nuovi criteri di McDonald aggiornati, con le ultime modifiche⁽⁶⁾. Lo scopo del lavoro è quello di facilitare la diagnosi precoce di SM e di preservare la specificità dei criteri del 2010 riducendo la frequenza di misdiagnosi. I cambiamenti più importanti che vengono introdotti con i nuovi criteri sono 3:

- la presenza delle bande oligoclonali all'esame del liquor cefalorachidiano consente di formulare diagnosi di SM in presenza di DIS, consentendo di sostituire la DIT;
- non vi è più distinzione tra lesione Gd⁺ sintomatica e asintomatica per soddisfare i criteri di DIS e DIT;
- la lesione corticale può essere utilizzata in associazione a quella sottocorticale per supportare la DIS.

Il gruppo che ha formulato i nuovi criteri ha deciso di non includere, al momento, la lesione del nervo ottico come quinta area tipica, in attesa di nuovi studi. Nella tabella 1 sono riassunte le differenze tra DIS e DIT nei criteri di McDonald del 2005, 2010 e 2017.

Dal punto di vista pratico, con i nuovi criteri di McDonald 2017 cosa cambia per un neurologo che si trova di fronte ad un paziente con un primo episodio clinico suggestivo per SM?

Riporto qui di seguito dei casi di alcuni pazienti tipo che si presentano per un primo episodio clinico sospetto per SM, analizzando le differenze nella diagnosi in base ai precedenti ed ai nuovi criteri. In tutti i casi riportati vi è un'anamnesi negativa per precedenti neurologici di rilievo e si considerano escluse altre condizioni che possano mimare una SM.

Caso 1 - Paziente che giunge all'attenzione per ipoestesia e parestesie dalla linea mammillare verso il basso insorte da alcuni giorni.

Alla RM encefalo si osserva presenza di lesioni iperintense T2 negli emisferi cerebellari, ponte, mesencefalo e periventricolari, nessuna delle quali dotata di *enhancement*. Alla RM del midollo presenza di una lesione intramidollare Gd⁺ a livello D4.

In questo caso, sulla base dei criteri del 2005 non sarebbe stato possibile porre diagnosi di SM. Infatti era dimostrata la DIS ma non la DIT.

Anche sulla base dei criteri di McDonald 2010 non sarebbe stato possibile porre in questo paziente una diagnosi di SM: infatti la DIS risultava ampiamente dimostrata ma non era dimostrata la DIT. La lesione Gd⁺ a livello di D4 appare infatti compatibile con i sintomi del paziente ed è da considerarsi sintomatica. Una nuova RM o una nuova sintomatologia neurologica

	CRITERI McDonald 2005	CRITERI McDonald 2010	CRITERI McDonald 2017
Disseminazione nello spazio (DIS)	Almeno 3 dei seguenti 4: a) una lesione Gd ⁺ o 9 lesioni T2 b) una lesione sottotentoriale c) una lesione juxtacorticale d) tre lesioni periventricolari	Presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 delle seguenti aree: a) periventricolare b) juxtacorticale c) sottotentoriale d) midollo spinale	Presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 delle seguenti aree: a) periventricolare b) juxtacorticale o corticale c) sottotentoriale d) midollo spinale
Disseminazione nel tempo (DIT)	Una tra: a) una nuova lesione Gd ⁺ a 3 mesi dall'esordio clinico b) una nuova lesione T2 ad almeno 30 giorni	Una tra: a) una nuova lesione T2 o Gd ⁺ ad una RM di follow-up successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM b) presenza contemporanea di una lesione asintomatica Gd ⁺ ed una lesione non Gd ⁺ a qualunque tempo	Una tra: a) una nuova lesione T2 o Gd ⁺ ad una RM di follow-up successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM b) presenza contemporanea di una lesione Gd ⁺ ed una lesione non Gd ⁺ a qualunque tempo c) la presenza di bande oligoclonali nel liquor, può sostituire la DIT in presenza di DIS

Tabella 1. La variazione delle definizioni di DIS e DIT nei criteri McDonald del 2005, 2010 e 2017.

sarebbero pertanto risultati indispensabili perché questo paziente potesse essere considerato affetto da SM e non da CIS. Con i criteri di McDonald 2017 sono dimostrati sia il criterio di DIS, sia quello di DIT e può pertanto essere posta diagnosi di SM ed avviato un trattamento, in quanto non vi è più distinzione tra la lesione Gd⁺ sintomatica e asintomatica.

Caso 2 - Paziente che giunge per parestesie all'emisoma di destra insorte da circa 15 giorni.

Alla RM encefalo si osserva presenza di lesioni iperintense T2 nel ponte, corticali-sottocorticali e periventricolari, nessuna delle quali dotata di *enhancement*. Alla RM del midollo si constata presenza di due lesioni iperintense T2 intramidollari a livello C2 e C6-C7, senza *enhancement*. All'esame del liquor cefalorachiadiano riscontro di positività delle bande oligoclonali. Anche in questo caso, sulla base dei criteri del 2005 non sarebbe stato possibile porre diagnosi di SM. Infatti era

dimostrata la DIS ma non la DIT. Sulla base dei criteri di McDonald 2010 anche in questo paziente non sarebbe stato possibile porre una diagnosi di SM: infatti la DIS risultava ampiamente dimostrata ma non era dimostrata la DIT in assenza di lesioni captanti gadolinio o di sintomatologia precedente.

Come nel caso precedente, pertanto, una nuova RM con ulteriori lesioni o una nuova sintomatologia neurologica sarebbero risultati indispensabili perché questo paziente potesse essere considerato affetto da SM e non da CIS. Con i criteri di McDonald 2017, invece, è possibile porre la diagnosi di SM: infatti è dimostrato il criterio di DIS e la presenza delle bande oligoclonali nel liquor può sostituire il criterio di DIT.

Caso 3 - Paziente che giunge per calo del virus in occhio destro insorto dal giorno precedente.

Alla RM encefalo presenza di lesione Gd⁺ a livello del nervo ottico destro e di una lesione iperintensa T2 bulbare destra non dotata di *enhancement*.

Sulla base dei criteri del 2005 non sarebbe stato possibile porre diagnosi di SM non essendo dimostrate né la DIS, né la DIT.

Anche con i criteri vigenti non è possibile dimostrare la DIS e la DIT. La lesione Gd⁺ a livello del nervo ottico appare infatti compatibile con i sintomi del paziente ed è da considerarsi sintomatica, quindi non è dimostrabile la DIT. Inoltre, il nervo ottico non è considerato tra le zone tipiche per la SM e pertanto anche la DIS non è dimostrabile in presenza di una sola lesione sottotentoriale.

Una nuova RM con una lesione in una zona tipica per SM o una nuova sintomatologia neurologica risultano pertanto indispensabili perché questo paziente possa essere considerato affetto da SM e non da CIS.

Anche con i nuovi criteri la diagnosi di SM non può essere posta in quanto il nervo ottico non è una zona tipica e pertanto non è dimostrabile la DIS. I 3 casi esemplificativi presentati in questa sede dimostrano che con i nuo-

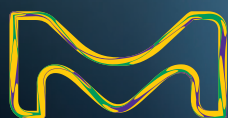
vi criteri di McDonald 2017 la diagnosi di SM viene ulteriormente semplificata rispetto a prima ed è resa in taluni casi ancora più precoce. Tale semplificazione dei criteri, grazie soprattutto alle tecniche di *imaging* sempre migliori ed a neurologi sempre più dedicati alla patologia, visto il numero di farmaci

sempre in aumento, rispecchia il motto del *Time is Brain*. È infatti di importanza fondamentale che la diagnosi di SM venga posta il prima possibile e la terapia avviata prima possibile. I futuri criteri terranno sicuramente in considerazione la possibilità di introdurre le lesioni del nervo ottico come nuova

area tipica per la diagnosi di SM. Inoltre è fondamentale un'uniformità di diagnosi in tutte le popolazioni, evitando diagnosi e trattamenti errati, anche tenendo conto del fatto che molti trattamenti sono caratterizzati da effetti sistemici a lungo termine non trascurabili e in parte ancora sconosciuti ■

Bibliografia

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1):121-7.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
4. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):157-69.
5. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292-303.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NO/NN/0318/0007 - 13/03/2018

Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

REINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente

Icone: Device, Assistenza, Servizi, Informazioni e consigli.



Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**



L'intervista a...

dott.ssa Paola Gazzola
Responsabile del Centro dipartimentale diagnosi
e cura delle malattie demielinizzanti
Dipartimento Testa Collo ASL 3 Genovese
Ospedale P.A. Micone, Sestri Ponente, Genova



Il Centro di Diagnosi e Cura per le Malattie Demielinizzanti della ASL3 Genovese è attivo dal 2000 con l'obiettivo di fornire assistenza ai pazienti affetti da Sclerosi Multipla.

Particolare attenzione è stata rivolta alla riconosciuta necessità di garantire la continuità assistenziale coniugandola con la qualità dell'assistenza e la facilitazione all'accesso ai servizi sanitari. Noi ci occupiamo del Centro da gennaio 2017, che è in attività dal 2000 circa.

Lo staff è composto da due medici specialisti neurologi con esperienza nel campo della SM (la sottoscritta e la dott.ssa Sabrina Fabbri), due infermiere dedicate (Domenica Leone e Marina Marchelli) e una figura di *case manager*, dedicata agli studi e agli aspetti burocratici del Centro.

Dal punto di vista logistico, il Centro consta di due studi medici, lo studio infermieristico con due postazioni informatiche, una stanza dotata di cinque poltrone reclinabili dedicata alle infusioni, prelievi ematici, etc., una stanza dotata di frigoriferi ed armadi per le DMTs (*Disease Modi-*

fyng Therapies), una stanza con posto letto e monitoraggio ECG dedicata ai pazienti che avviano terapia con Fingolimod o ad altri pazienti a ridotta mobilità che effettuano terapie infusionali, un'ultima stanza dedicata al *case manager*, dotata di postazione informatica.

Contigui al Centro sono presenti l'ambulatorio di elettrofisiologia, il Servizio di Neuropsicologia, l'ambulatorio foniatico e logopedico. Nello stesso complesso sono presenti il Servizio di Radiologia per il *neuroimaging*, il Reparto di oculistica, il Servizio di Cardiologia e l'ambulatorio di Urologia, facilmente accessibili per i pazienti del Centro.

Tutte le postazioni informatiche hanno accesso alla piattaforma *Imed* e a vari software per la gestione clinica e paraclinica dei pazienti afferenti al Centro. I pazienti afferenti al Centro possono contattare il personale via telefono fisso, via sms, su telefono cellulare dedicato, e via mail. In questo modo eventuali urgenze o quesiti particolari vengono gestiti in maniera rapida. Presso il Centro afferiscono 400 pazienti circa così distribuiti:

55% RR, 25% SP, 15% PP, 5% CIS. Attualmente i nostri pazienti hanno la possibilità di essere trattati con tutte le DMTs *on label* di I, II e III linea; in alcuni casi selezionati, viene somministrato Rituximab endovena *off label*. Inoltre vengono forniti farmaci sintomatici quali Sativex e Fampridina.

In relazione agli aspetti riabilitativi abbiamo la fortuna di poterci appoggiare al servizio AISM, localizzato in città vicino al nostro Centro. L'AIMS si occupa della FKT, della logopedia, della psicoterapia ed inoltre fornisce aiuto in relazione alle problematiche sociali e legali cui i pazienti affetti da SM possono incorrere. Grazie a questa collaborazione i pazienti afferenti presso il nostro Centro sono gestiti in maniera globale da un *team* multidisciplinare; questo è molto importante soprattutto per i pazienti con maggiore disabilità di malattia. Oltre agli aspetti meramente assistenziali, il nostro Centro si occupa anche di trial multicentrici e di studi spontanei che riguardano sia gli aspetti farmacologici (ad esempio studi osservazionali su "vecchi" e nuo-

vi farmaci come Alemtuzumab), sia gli aspetti clinici in termini di caratteristiche di malattia e di prognosi (prevalenza delle nevralgie del capo, caratteristiche di *neuroimaging*/esordio di malattia/prognosi, etc.).

Per il prossimo futuro auspichiamo di poter incrementare le figure professionali dedicate al Centro per offrire ai pazienti maggiore assistenza non solo in termini di terapia e anche i supporti strumentali per l'acquisto di un *bladder-scan* da utilizzare di *routine* nelle visite di controllo.

Vorremmo inoltre migliorare l'area che costituisce la "sala di attesa" per i pazienti con materiale educativo ma anche ricreativo; ad esempio vorremmo disporre di un'area dedicata ai bimbi, poiché buona parte dei nostri pazienti ha figli piccoli.

Come già detto in merito agli aspetti terapeutici il nostro Centro è in grado di offrire tutti le DMTs al momento approvate da AIFA: siamo dunque in attesa e pronti ad intraprendere le nuove terapie come Cladribina e Ocrelizumab.

Indirizzo

c/o U.O. Neurologia
Dipartimento Testa Collo
Ospedale P.A. Micone
Largo Nevio Rosso, 2
16153 Genova – Sestri Ponente
Tel: 010 8498293/Fax: 010 8498046

Neurologi

Paola Gazzola, Sabrina Fabbri
Tel: 010 8498466

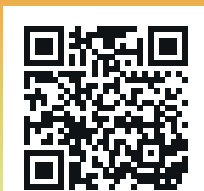
Disponibilità dal lunedì al venerdì
dalle 14:00 alle 15:00.

*compatibilmente
con i turni di guardia*

Infermieri

Domenica Leone, Marina Marchelli
Tel: 010 8498365/8293

Leggi il QR Code
dal tuo dispositivo
per visualizzare
l'intervista
alla *dott.ssa*
Paola Gazzola



La sclerosi multipla pediatrica: *management* generale

Vincenzo Busillo

U.O. Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Maria SS. Addolorata Eboli (SA) – ASL Salerno

Nosologia

La sclerosi multipla (SM) in età pediatrica rappresenta circa il 10% dei casi di sclerosi multipla, definendo come **forma infantile** quella ad esordio prima dei 10 anni d'età, e **forma adolescenziale** quella ad esordio tra 10 e 18 anni ⁽¹⁾. Gli attuali criteri diagnostici di McDonald per la SM in età adulta (Tab.1) possono essere applicati all'età pediatrica se la presentazione iniziale della patologia non è una encefalopatia

acuta. In questo caso (in rapporto alle linee guida del gruppo internazionale di studio della SM pediatrica – IPMSSG 2013) è inquadrata l'encefalite acuta disseminata (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*), per definizione monofasica, che può durare fino a 3 mesi a differenza della sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), che può essere monofocale o plurifocale ⁽²⁾ (Tab.2 e Fig. 1).

Meccanismi eziopatogenetici

Come per gli adulti, il fattore scatenante del processo infiammatorio a carico del SNC è in rapporto ad una alterazione immunologica alla cui base si ritiene che le cellule T svolgano un ruolo fondamentale, in particolare in rapporto a vari stimoli antigenici. Nei bambini più piccoli si è osservato una ridotta produzione di Bande Oligoclonali (BO) nel liquor con una maggiore percentuale di neutrofilo ri-

In presenza di sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*) la presenza di Bande Oligoclonali (BO) insieme a criteri clinici e neuroradiologici (MRI) di "diffusione nello spazio" consente di effettuare una diagnosi di sclerosi multipla anche senza la diffusione nel tempo precedentemente richiesta

La presenza di lesioni RM (sintomatiche o asintomatiche) è tale da soddisfare i criteri RM per la diffusione nello spazio e nel tempo

La diffusione nello spazio delle lesioni può essere dimostrata anche dalle lesioni corticali e non solo dalle lesioni juxtacorticali

La diagnosi di forma primaria progressiva non prevede più la distinzione fra lesioni sintomatiche ed asintomatiche e può essere effettuata anche tenendo conto delle lesioni corticali

All'atto della diagnosi possiamo solo ipotizzare in via provvisoria il tipo di decorso che verrà successivamente rivalutato in base alle caratteristiche della patologia

Tabella 1. Proposta di revisione dei criteri diagnostici di McDonald 2010 per la sclerosi multipla (ottobre 2017) *The Lancet Neurology* - Volume 17, No. 2, p162-173, February 2018.

Un primo evento clinico polifocale del SNC con presunta causa demielinizante infiammatoria

Encefalopatia che non può essere spiegata dalla febbre

RM e stato clinico invariati dopo tre mesi

Anomalie alla RM durante la fase acuta

Risultati tipici sulla RM cerebrale che comprendono:

- lesioni diffuse e scarsamente demarcate che coinvolgono la sostanza bianca cerebrale
- lesioni T1 ipodense della sostanza bianca (rare)
- possibile presenza di lesioni della sostanza grigia profonda

Tabella 2. Criteri clinici per l'ADEM (IPMSSG (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) - 2013.

CARATTERISTICHE TIPICHE	ADEM	SM
Demografiche	Più frequentemente gruppi di età più giovane (<10 anni); nessuna predilezione di genere	Più frequentemente adolescenti; ragazze predisposte più dei ragazzi
Pregressa malattia simil-influenzale	Molto frequente	Variabile
Encefalopatia	Richiesta nella definizione	Rara all'inizio della patologia
Convulsioni	Variabili	Rare
Evento discreto	Un singolo evento può variare nel corso di 12 settimane	Eventi discreti separati da almeno 4 settimane
La RM mostra lesioni di grandi dimensioni che coinvolgono la sostanza grigia e la sostanza bianca	Frequente	Raro
La risonanza magnetica mostra <i>enhancement</i>	Frequente	Frequente
Reperti longitudinali alla RM	Le lesioni di solito o si risolvono o mostrano solo risultati residuali*	Tipicamente associati con lo sviluppo di nuove lesioni
Pleiocitosi del liquor	Variabile	Estremamente rara, con conta leucocitaria quasi sempre <50
Bande oligoclonali	Variabili	Frequenti
Risposta agli steroidi	Sembra favorevole	Favorevole

* Un sottogruppo di pazienti con ADEM non riesce ad avere un decorso di patologia auto-limitantesi e invece sperimenta ulteriori ricadute accumulando lesioni al neuroimaging. Successivamente, questi pazienti vengono riclassificati come pazienti SM.

Figura 1. ADEM vs sclerosi multipla pediatrica (LB Krupp - Neurology 2007).

petto ai bambini più grandi (> 11 anni) ed agli adulti, indice di prevalente e massiva risposta immunitaria innata al primo evento clinico. Nelle forme all'esordio in età pediatrica è presente spesso positività della MOG (glicoproteina oligodendrocita anti-mielina) e della MBP (proteina basica anti-mielina) ⁽³⁾.

I fattori ambientali senza alcun dubbio rappresentano condizioni fonda-

mentali per lo sviluppo della malattia. Diversi studi hanno evidenziato aumento della sieropositività dell'EBV nei pazienti affetti da SM (in maniera indipendente dallo stato HLA-DRB1). Si è osservato invece che l'infezione a distanza di CMV e HSV-1 in individui HLA-DRB1 positivi riduce il rischio di SM di oltre il 70%, mentre tale rischio è aumentato di oltre 4 volte negli individui HLA-DRB1 negativi ⁽⁴⁾.

In riferimento alle vaccinazioni non è stata trovata alcuna correlazione fra il vaccino anti-epatite B e successivo sviluppo di SM, mentre l'esposizione al fumo passivo rappresenta un elemento di rischio rilevante per l'insorgenza della patologia (circa il doppio rispetto alla popolazione di controllo) ^(5,6).

A differenza dell'adulto non è noto l'effetto della vitamina D per lo svi-

luppo della malattia, mentre si è osservata una correlazione diretta con i rischi di ricaduta.

Il fattore di rischio genetico più studiato è l'HLA-DRB1 che, se presente, aumenta la probabilità di sviluppo della malattia da 2 a 4 volte come nell'adulto ⁽⁷⁾.

Epidemiologia

I tassi di prevalenza di insorgenza della SM pediatrica variano dal 2,2% al 4,4 % di tutti i casi di SM (in alcuni Centri tale percentuale arriva fino al 10%). In generale l'insorgenza prima dei 10 anni è rara e costituisce circa il 20% dei casi pediatrici ^(7,8).

L'incidenza della SM pediatrica è di 0,51/100.000/anno, mentre per le altre forme di demielinizzazione acuta è di 1,66/100.000/anno (neurite ottica, ADEM, mielite trasversa). Prima dei 6 anni il rapporto maschi-femmine è di 0,8:1; mentre negli anni successivi è simile alle forme dell'adulto ^(9,10).

Caratteristiche cliniche e approccio diagnostico

La SM in età pediatrica comporta molteplici problematiche sociali e personali. In particolare disturbi dell'umore, preoccupazione per il futuro, disturbi relazionali, deterioramento cognitivo (presente in circa il 30-70% dei bambini) soprattutto nei domini riguardanti la memoria, l'attenzione, il funzionamento esecutivo ed evidenziandosi principalmente con scarsa prestazione scolastica ⁽¹⁾.

Il punteggio EDSS, indice di disabilità, nelle forme pediatriche è di solito più basso rispetto agli adulti. In genere, il valore di 4 viene raggiunto dopo circa 20 anni nella SM pediatrica contro i 10 anni della forma adulta.

È da considerare comunque che tale punteggio, indice di specifici deficit neurologici particolarmente disabili-

tanti, è raggiunto in genere in un'età di circa 10 anni più giovane che nell'adulto con maggiori ripercussioni dannose sulla famiglia e sul lavoro ⁽¹⁰⁾.

I sintomi iniziali della sclerosi multipla variano in modo significativo, spesso con difficoltà nell'individuare sintomi modesti come alterazioni delle sensibilità. Frequentemente il sintomo iniziale può essere una encefalopatia (tipo l'ADEM) o una neuropatia ottica ad esordio con un episodio convulsivo.

Il decorso è in genere recidivante-remittente con tasso di recidive variabile fra lo 0,38% e lo 0,87% nei primi 10 anni ⁽¹¹⁾. In generale, la sclerosi multipla pediatrica, in particolare nel paziente più piccolo, presenta caratteristiche atipiche quali febbre, encefalopatia, assenza di BO, aumento di leucociti liquorali. La valutazione diagnostica è basata su anamnesi, esame fisico, esami ematochimici, liquorali e di *neuroimaging* ⁽¹²⁾. La diagnosi differenziale deve essere fatta con:

- **patologie endocrine:** disturbi della tiroide, diabete mellito;
- **malattie autoimmunitarie:** lupus eritematoso sistemico (LES), neurosarcoide, sindrome di Sjögren, sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLS, *antiphospholipid antibody syndrome*), malattia di Behçet, angioite isolata;
- **malattie mitocondriali:** sindrome MERRF (epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate, *Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers*), encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi tipo ictus (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON, *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*), sindrome di Leigh, sindrome di Kearns-Sayre;

- **leucodistrofie:** leucodistrofia metacromatica, adrenoleucodistrofia, malattia di Krabbe, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, malattia di Refsum, leucoencefalopatia con coinvolgimento del tronco cerebrale e del midollo spinale e livelli elevati di lattato, malattia di Wilson, malattia di Fabry, malattia di Alexander;
- **malattie genetico-metaboliche:** errori del metabolismo, aminoacidurie;
- **patologia infettive:** neuroborreliosi (malattia di Lyme), encefalite da HSV, infezione da HIV, neurocisticercosi, infezione post-streptococcica, ascesso, neurosifilide, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), malattia di Whipple;
- **patologie vascolari:** arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL, *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), malattia di Moyamoya, dissezione carotidea;
- **altre malattie demielinizzanti:** sindrome clinicamente isolata, ADEM, neurite ottica, mielite trasversa, neuromielite ottica (NMO) post-vaccinazione, encefalopatia necrotizzante acuta;
- **deficit nutrizionali:** carenza di vitamina B12, vitamina E o folati; celiachia;
- **neoplasie:** linfoma, astrocitoma, medulloblastoma, metastasi;
- **Alterazioni tossiche:** radiazioni, chemioterapia (metotrexato, ciclosporina, citosina-arabinoside), mielinosi extrapontina;
- **altro:** istiocitosi a cellule di Langerhans, linfoistiocitosi emofagocitica.

L'esame del liquor nella SM pediatrica varia in base all'età. In genere prima

degli 11 anni è presente una neutrofilia, successivamente si evidenzia un aumento dei linfociti.

Le BO sono in genere presenti nei bambini più grandi o negli adolescenti (a differenza dell'ADEM dove la positività delle BO varia dallo 0% al 29%)^(13, 14). L'indice IgG è elevato nel 68% dei pazienti di età superiore a 11 anni^(9, 15). Nella SM pediatrica le lesioni alla RM (iperintensità T2) possono essere più rare che nell'adulto, mentre sono più frequenti le altre lesioni (T1) in particolare a livello del tronco e del cervelletto. Le lesioni della sostanza bianca periventricolare non sono specifiche per la SM, poiché sono osservate anche in altre malattie demielinizzanti del SNC come la NMO. Altre indagini strumentali nella SM pediatrica sono i potenziali evocati vi-

sivi (PEV) e la tomografia a coerenza ottica o OCT (*Optical Coherence Tomography*). I potenziali evocati visivi indicano spesso una lesione pregressa ed asintomatica dei nervi ottici.

Approccio terapeutico

Nonostante le terapie di I e II linea approvate per il trattamento della SM siano largamente impiegate nelle fasce di età che comprendono bambini e adolescenti, la gran parte di esse viene usata *off-label*, poiché mai formalmente valutate in queste fasce di età. L'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSS), al riguardo, ha prodotto il seguente documento (Fig. 2):

- I pazienti con SM in età pediatrica dovrebbero essere considerati per il trattamento sia con interferone beta (IFN β), sia con glatiramer acetato

(GA), quali farmaci di prima linea, a meno che non esista una specifica controindicazione all'uso dei due farmaci

- Se la decisione di iniziare DMT (*Disease Modifying Therapy*) è stata presa, la terapia deve essere iniziata il più rapidamente possibile, persino se si è di fronte a recenti riesacerbazioni o in corso di riesacerbazione e concomitante trattamento con steroidi.

Per quanto concerne il monitoraggio clinico, bisogna:

- valutare lo stato di salute, la tollerabilità, l'aderenza al trattamento (neurologo, pediatra, altro operatore sanitario) ogni 4 mesi circa;
- eseguire valutazione neurologica ogni 6 mesi;
- eseguire valutazione neurologica in

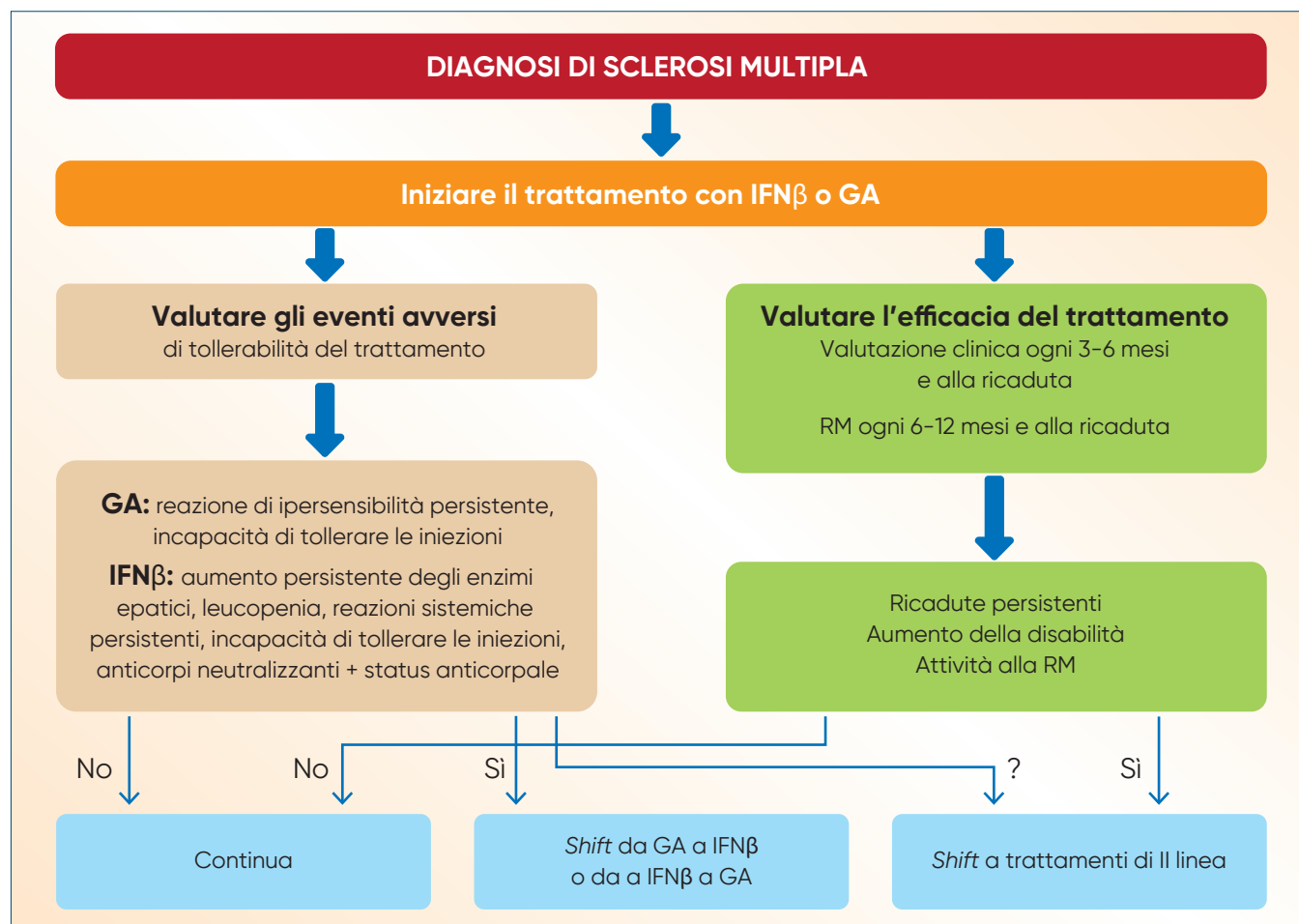


Figura 2. Diagramma che mostra i principali step nel trattamento della SM pediatrica (ref. 18).

caso di riesacerbazione;

- eseguire Risonanza Magnetica almeno su base annua;
- eseguire Risonanza Magnetica del midollo spinale al basale e successivamente in base all'evoluzione clinica.

In caso di inadeguata risposta alla terapia, le varie opzioni prevedono il passaggio a farmaci di II linea, piuttosto che passare da interferone a copolimero o viceversa. Il natalizumab, sulla base dei dati disponibili (classe IV) nei bambini con SM si

è dimostrato efficace nel ridurre ricadute cliniche e di RM nella gran parte dei casi, al punto che questo farmaco può rappresentare una valida alternativa per i pazienti che in età pediatrica soddisfino i criteri della malattia attiva in corso di trattamento^(16, 17). In conclusione, bambini e adolescenti con SM sono ad elevato rischio di sviluppare gravi sequele fisiche ed accumulare deterioramento cognitivo. Le conoscenze maturate sull'uso delle DMTs negli adulti (fase preco-

ce e lungo termine) sono a favore di un loro impiego precoce anche in età pediatrica. Dalle considerazioni ampiamente espresse, emerge sempre più chiara la posizione di un maggiore riguardo agli aspetti di sicurezza specie con i nuovi farmaci in età pediatrica. Dei trattamenti sopra descritti, gli studi pubblicati hanno fornito la maggior parte delle informazioni per gli interferoni beta. I dati relativi alle altre terapie sono limitati o inesistenti nei bambini⁽¹⁸⁾ ■

Bibliografia

1. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
2. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7.
3. Chitnis T. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist*. 2006;12(6):299-310
4. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2011;76(23):1989-95.
5. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*. 2009;72(10):873-80.
6. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2589-95.
7. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 May. 67(5):618-24
8. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997;3(1):43-6.
9. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
10. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, et al. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology*. 2011;77(12):1143-8.
11. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010;75(13):1134-40.
12. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*. 2005;64(5):891-4.
13. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S13-22.
14. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. 2004;144(2):246-52.
15. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8.
16. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911-23.
17. Ghezzi A, Goretti B, Portaccio E, et al. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 2):S215-8.
18. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, et al. Pediatric multiple sclerosis: conventional first-line treatment and general management. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S97-S102.

La gravidanza nelle donne affette da sclerosi multipla: la gestione delle terapie modificanti il decorso di malattia

Lorenzo Razzolini

Università degli studi di Firenze, Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze
Centro Sclerosi Multipla Neurologia 1, AOU Careggi, Firenze

Sclerosi Multipla e terapie modificanti il decorso di malattia

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia a verosimile patogenesi infiammatoria autoimmune che interessa il sistema nervoso centrale (SNC). La SM è la causa non traumatica più comune di disabilità neurologica in persone di età inferiore ai 40 anni. Colpisce principalmente i giovani, con esordio fra i 20 e i 40 anni, e si presenta con un rapporto femmina:maschio di 3:1^(1,2). Sebbene il decorso clinico della malattia sia molto variabile, l'85-90% dei pazienti all'esordio ha un decorso di tipo recidivante-remittente (SM-RR), con attacchi, chiaramente definiti da segni o sintomi neurologici nuovi o ricorrenti, seguiti da un recupero completo o parziale della sintomatologia. Nel 10-15% dei casi, la malattia è caratterizzata da una progressione della disabilità fin dall'inizio, con *plateau* occasionali e miglioramenti temporanei, decorso in questo caso definito di tipo primariamente progressivo (SM-PP). Negli studi di storia naturale di malattia, circa il

50% dei pazienti SM-RR dopo 10 anni e il 90% dopo 25 anni assumono un decorso caratterizzato da progressione della disabilità con o senza ricadute occasionali, decorso definito di tipo secondariamente progressivo (SM-SP)⁽³⁾. Dal 1993, è stato sviluppato un numero sempre crescente di farmaci volti a ridurre il tasso di recidive, l'accumulo di disabilità e il carico lesionale alla risonanza magnetica (RM), i cosiddetti farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease Modifying Drugs*)⁽⁴⁾. Ad oggi, le terapie approvate per la SM-RR comprendono l'interferone beta (IFN β), disponibile in diverse formulazioni (per somministrazione intramuscolare o sottocutanea); glatiramer acetato (GA); natalizumab; fingolimod; mitoxantrone; teriflunomide, alemtuzumab e dimetilfumarato. Tali opzioni terapeutiche sono generalmente classificate come trattamenti di prima e seconda linea; questi ultimi sono indicati in pazienti che non rispondono in modo soddisfacente a una terapia di prima linea o in pazienti con SM-RR molto attiva.

DMDs di prima linea^(4,5)

L'IFN β è stato il primo DMD approvato per il trattamento della SM-RR e per diversi anni è stato il cardine nella terapia della SM, consentendo alla comunità scientifica di accumulare un'enorme quantità di dati sia in merito alla sua efficacia, che alla sua sicurezza. Sono disponibili diverse formulazioni di IFN β , differenti per via (iniezioni intramuscolari o sottocutanee) e frequenza di somministrazione (una o più volte alla settimana). L'IFN β -1b sottocutaneo a giorni alterni è stato approvato nel 1993, l'IFN β -1a intramuscolare una volta alla settimana, nel 1996 e l'IFN β -1a sottocutaneo tre volte alla settimana, nel 1998. Nel 2014 è stata approvata una versione peghilata di IFN β -1a intramuscolare, somministrata ogni 2 settimane. L'altro agente immunomodulante di prima linea per il trattamento della SM-RR è il glatiramer acetato (GA), una miscela di polipeptidi composta da quattro aminoacidi. GA viene somministrato per via sottocutanea in una dose di 20 mg/die o di 40 mg 3 volte la settimana.

È stato approvato nel 1996.

La sicurezza delle terapie iniettabili di prima linea è, in generale, eccellente. Gli effetti indesiderati più frequenti di IFN β sono: reazioni a livello del sito di iniezione, sintomi simil-influenzali e insorgenza di anticorpi neutralizzanti. Per quanto riguarda il GA, insieme alle frequenti reazioni sul sito di iniezione, sono stati riportati sporadici casi di sensazione di oppressione toracica, dispnea e palpazioni che si autolimitano e la cui natura appare assolutamente benigna.

Teriflunomide è un inibitore della diidroorotato deidrogenasi, che causa l'inibizione della proliferazione delle cellule B e T reattive e viene somministrato per via orale in una dose di 14 mg/die. È stato approvato nel 2012. Gli effetti sulle ricadute, la progressione della disabilità alla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) e sull'attività di malattia osservata alla RM sono sostanzialmente paragonabili a quelli delle terapie iniettabili di prima linea. Il dimetilfumarato riduce la produzione e il rilascio di molecole pro-infiammatorie e ha proprietà antiossidanti. È stato approvato nel 2013. La somministrazione è per via orale al dosaggio di 240 mg due volte al giorno. Le nuove terapie orali di prima linea risultano essere ben tollerate negli studi di fase III. Per teriflunomide, gli effetti indesiderati più comuni includono l'assottigliamento dei capelli e sintomi gastrointestinali; per dimetilfumarato, gli effetti indesiderati comuni comprendono *flushing* e sintomi gastrointestinali.

DMDs di seconda linea ^(4,5)

Natalizumab, mitoxantrone e alemtuzumab sono farmaci approvati come terapia di seconda linea per i pazienti con elevata attività di malattia nonostante il trattamento con agenti di

prima linea o come terapia di prima linea in casi di SM-RR molto attiva. Fingolimod è approvato come terapia di prima scelta dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense e come terapia di seconda linea dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). Mitoxantrone è approvato dalla FDA anche per il trattamento di SM-SP.

Natalizumab (approvato nel 2004) è un anticorpo monoclonale umanizzato, che impedisce la migrazione dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica. Il principale rischio correlato alla terapia con natalizumab è lo sviluppo della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*). Oggi, la stratificazione di questo rischio è possibile poiché la presenza del virus John Cunningham (JCV) può essere determinata misurando gli anticorpi anti-JCV nel sangue. Inoltre, in una piccola percentuale di pazienti sono state riportate lieve linfocitosi, epatotossicità e reazioni all'infusione.

Fingolimod, un analogo della sfingosina-1-fosfato (S1P), provoca una riduzione della conta dei linfociti circolanti nel sangue periferico. È stato approvato nel 2011 ed è somministrato alla posologia di una capsula da 0,5 mg una volta al giorno. I recettori S1P sono espressi in molti tessuti e questo rende conto di molti degli effetti indesiderati di fingolimod. Dopo la prima dose sono stati riportati bradicardia e blocco di conduzione atrioventricolare in meno del 2% dei pazienti. Per questa ragione la prima dose di fingolimod deve essere somministrata in ospedale e l'assunzione deve essere seguita da un monitoraggio cardiaco continuo per almeno 6 ore. Altri effetti indesiderati sono edema maculare, alterazione dei test di funzionalità epatica, aumento del rischio di infezioni (in alcuni casi fatali virus dell'*herpes*) e ipertensione.

Alemtuzumab (approvato nel 2013) è un anticorpo monoclonale umanizzato contro CD52, che causa una deplezione a lungo termine dei linfociti. Alemtuzumab viene somministrato per via endovenosa, 12 mg/die per 5 giorni e, dopo 12 mesi, 12 mg/die per 3 giorni. Alemtuzumab causa frequentemente reazioni correlate all'infusione e infezioni da lievi a moderate. Inoltre, un ipotiroidismo o ipertiroidismo immuno-mediato si verificano nel 34% dei pazienti trattati con alemtuzumab, mentre la trombocitopenia idiopatica è stata rilevata nel 2% dei pazienti. Infine alcuni pazienti hanno sviluppato insufficienza renale secondaria a sindrome di Goodpasture.

SM e gravidanza: storia naturale

L'influenza della gravidanza sul decorso della SM è stata a lungo un argomento controverso. Fino alla fine del XX secolo, le donne con SM erano scoraggiate dall'aver figli a causa della falsa convinzione che la gravidanza avrebbe peggiorato il decorso generale della malattia. Snodo cruciale nel progresso della conoscenza su quest'argomento è stata la pubblicazione nel 1998 dello studio PRIMIS ^(6,7). In questo studio, condotto in 12 Paesi europei, sono state studiate prospetticamente 269 gravidanze in 254 donne con SM, sia durante la gestazione che fino a 2 anni dopo il parto, per determinare l'effetto della gravidanza sulle recidive di malattia e sulla progressione della disabilità. Il tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*) durante la gravidanza è risultato diminuito durante il terzo trimestre, rispetto all'anno precedente alla gravidanza, con un significativo incremento del rischio di attività di malattia nel puerperio, mentre successivamente l'attività della malattia tendeva a tornare al livello

precedente alla gravidanza. Complessivamente nel campione, l'ARR durante l'intero periodo della gravidanza e del puerperio risultava sovrapponibile a quanto osservato nell'anno precedente la gravidanza. Inoltre dallo stesso studio non è emerso alcun effetto significativo della gravidanza per quanto riguarda la progressione della disabilità: tutto ciò mette in luce un effetto sostanzialmente neutro della gravidanza nel suo complesso sul decorso di malattia. Un possibile incremento dell'attività di malattia nel puerperio è stato confermato anche da alcuni studi di RM che hanno dimostrato un aumento del numero di nuove lesioni nei mesi dopo il parto ⁽⁸⁾.

L'effetto a lungo termine del parto sul decorso della SM rimane oggetto di discussione. Le donne che hanno figli dopo l'insorgenza della SM raggiungono il punteggio EDSS 6.0 (necessità di un appoggio monolaterale alla deambulazione) molto più lentamente rispetto a quelle che non hanno avuto figli (HR 0,61; IC 95%: 0,37-0,99) ⁽⁹⁾. È probabile che questa differenza sia in realtà da ricondurre al fatto che sono le donne che presentano un livello di attività di malattia minore ad essere più spesso disposte ad avere figli, piuttosto che il fatto di avere figli determini una minore progressione della malattia ⁽¹⁰⁾. In ogni caso, è possibile concludere che la maternità non influenza negativamente la progressione della malattia nel lungo termine.

Scelte terapeutiche prima, durante e dopo la gravidanza nelle donne con SM

Sulla base di quanto espresso, la SM è ad oggi generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità e la gravidanza ⁽¹¹⁾.

Tuttavia questo non ne esclude una pianificazione responsabile: è necessa-

rio che il progetto di maternità sia discusso con la donna e il suo partner, prendendo in considerazione l'attività della malattia, eventuali disturbi psichiatrici, cognitivi, psicosociali (da valutare anche con l'aiuto di uno psicologo e uno psichiatra) e la presenza di comorbidità. Inoltre, il neurologo dovrebbe discutere con la coppia le responsabilità e gli impegni futuri relativi alla genitorialità, con l'obiettivo finale di minimizzare i rischi per la donna con SM, ma anche per il figlio, così come per la coppia stessa. In merito a questi aspetti, un panel italiano di esperti ⁽¹²⁾ ha espresso la necessità che l'informazione e l'educazione del paziente riguardo alla pianificazione di una gravidanza siano intraprese dall'inizio della relazione terapeutica. Inoltre, poiché la diagnosi spesso coincide oggi con l'inizio di una terapia, la prima scelta terapeutica dovrebbe prendere già in considerazione il desiderio della donna di intraprendere una gravidanza a breve termine.

Al fine di avere a disposizione una finestra temporale utile a comprendere

meglio quali siano le caratteristiche del decorso della malattia, il neurologo dovrebbe suggerire alla donna di iniziare a pianificare una gravidanza almeno un anno dopo l'esordio della malattia ⁽¹²⁾.

Il trattamento più appropriato per una paziente con SM che stia pianificando una gravidanza dovrebbe essere identificato considerando la gravità della malattia, il potenziale impatto dei farmaci sulla gravidanza e gli esiti fetali, nonché il rischio di ricadute nella madre ⁽¹²⁾. Dal 1979, la *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti ha classificato i farmaci che possono rappresentare un rischio durante la gravidanza con un sistema di cinque lettere. La tabella 1 riporta le definizioni di tale classificazione a 5 lettere, mentre la tabella 2 riporta tale classificazione per i DMDs in uso per la SM.

Le recenti linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM, emesse congiuntamente dall'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dalla *European Academy of Neurology* (EAN) ⁽¹³⁾, indicano chiaramente che

CATEGORIA	DEFINIZIONE
A	Studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza non hanno dimostrato un rischio per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non ci sono prove di un rischio nei trimestri successivi)
B	Gli studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato un rischio per il feto ma non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza
C	Gli studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti avversi sul feto, non ci sono studi adeguati e ben controllati nell'uomo, ma i benefici derivanti dall'uso del farmaco nelle donne in gravidanza possono essere accettabili nonostante i suoi potenziali rischi
D	Evidenza di rischio fetale umano, ma i potenziali benefici derivanti dall'uso del farmaco in donne in gravidanza possono essere accettabili nonostante i suoi potenziali rischi
X	Studi su animali o esseri umani hanno dimostrato anomalie fetali o vi sono prove del rischio fetale e il rischio dell'uso del farmaco in una donna incinta supera chiaramente ogni possibile beneficio

Tabella 1. Classificazione FDA della sicurezza dei farmaci in gravidanza.

in generale le donne con desiderio di gravidanza dovrebbero essere tutte informate che i DMDs non sono registrati per l'uso in gravidanza, con la sola eccezione di GA 20 mg/ml.

Nella pratica clinica, tuttavia, sulla base di studi post-marketing in pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo sospensione del trattamento, alcuni farmaci, come IFN β , GA o natalizumab, possono essere continuati fino alla conferma dell'avvento concepimento⁽¹²⁾. Inoltre, nelle donne ad alta attività di malattia e a rischio di recidive, alcune terapie possono essere mantenute durante la gravidanza. In generale un approccio pratico si dovrebbe basare su tre possibili atteggiamenti^(12,13):

- i) in pazienti con alle spalle un lungo periodo di assenza di attività di malattia, sia clinica che radiologica, è preferibile un periodo di *wash-out* del farmaco prima di interrompere il trattamento contraccettivo, e questo atteggiamento si dovrebbe applicare anche a farmaci come GA o IFN β ⁽¹²⁾;
- ii) in pazienti con segni recenti di attività di malattia il trattamento con alcuni farmaci può essere continuato fino al concepimento. Nelle linee guidaECTRIMS/EAN⁽¹³⁾ questa indicazione è riferita all'uso di IFN e GA;
- iii) in pazienti selezionati con malattia altamente attiva e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, GA e IFN β possono essere somministrati per tutta la gravidanza⁽¹²⁾. Per GA, quest'approccio è supportato anche da cambiamenti dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa⁽¹⁴⁾. In casi molto attivi può essere valutata anche la prosecuzione

DMD	CLASSIFICAZIONE FDA
Interferone- β	C
Galtiramer Acetato	B
Natalizumab	C
Dimetilfumarato	C
Teriflunomide	X
Fingolimod	C

Tabella 2. Classificazione FDA dei DMDs per la SM.

durante la gravidanza della terapia con natalizumab, dopo attenta e approfondita discussione con la donna delle possibili implicazioni di questo⁽¹³⁾.

Poiché sono disponibili pochi dati sulla sicurezza relativi a dimetilfumarato, fingolimod e teriflunomide, questi farmaci devono essere sospesi e la contraccezione deve essere continuata per un periodo di tempo appropriato pri-

ma di tentare il concepimento^(12,13).

Una sintesi delle raccomandazioni del panel italiano⁽¹²⁾ per l'uso di DMDs nelle donne con SM che prendono in considerazione la gravidanza è presentata nella tabella 3.

Terminata la gravidanza, in caso di malattia molto attiva nell'anno precedente, la terapia deve essere ripresa il più presto possibile, già 3 giorni dopo il parto⁽¹²⁾.

A questo proposito è stato dimo-

DMD	RACCOMANDAZIONE
Interferone- β	Continuare fino alla conferma della gravidanza. In pazienti selezionati con malattia molto attiva, può essere somministrato durante la gravidanza dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio
Glatiramer acetato	Continuare fino alla conferma della gravidanza. L'uso continuato in gravidanza è consentito.
Natalizumab	Continuare fino alla conferma della gravidanza. Continuare fino al secondo trimestre di gestazione in donne con elevata attività di malattia.
Dimetilfumarato	Interrompere prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per un periodo di tempo appropriato.
Teriflunomide	Interrompere prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per un periodo di tempo appropriato.
Fingolimod	Interrompere prima del concepimento e mantenere una contraccezione efficace per un periodo di tempo appropriato.

Tabella 3. Sintesi delle raccomandazioni per l'uso di DMDs in donne con SM che prendono in considerazione la gravidanza.

to che la somministrazione precoce (entro 3 mesi dopo il parto) di INFβ o GA riduce significativamente il rischio di recidive durante il puerperio e nel *follow-up* di almeno 1 anno ⁽¹²⁾. Questo supporta la ripresa precoce di queste terapie, specialmente nelle pazienti con elevata attività di malattia prima della gravidanza.

D'altra parte le pazienti che presentavano una bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, le quali decidano di allattare al seno, dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione RM entro il primo mese dal parto ⁽¹²⁾.

Qualsiasi segno di attività osservato alla RM dovrebbe indurre la cessazione immediata dell'allattamento al seno e la ripresa della terapia. Ancora una volta, la pianificazione è essenziale e l'accordo fra neurologo e paziente anche riguardo a quest'aspetto dovrebbe essere stabilito durante la pianificazione

della gravidanza, non ritardato fino a dopo il parto.

Conclusioni

La gravidanza e gli eventi ad essa correlati sono fra i principali fattori in grado di modificare la vita di una donna. E questo è ancor più vero per una donna affetta da SM, per la quale anche la storia clinica può essere radicalmente modificata. Pertanto, le donne con SM e i loro partner dovrebbero avere l'opportunità di discutere della genitorialità in modo chiaro e privo di condizionamenti.

Le questioni relative alla gravidanza dovrebbero essere discusse il prima possibile, preferibilmente al momento stesso della diagnosi e in ogni momento che comporti un cambiamento nella strategia terapeutica.

Dovrebbero anche essere affrontate attivamente le paure e preoccupazioni delle donne e dei loro partner, fornendo

alcuni messaggi chiave:

- la SM non è una controindicazione specifica alla gravidanza;
- le gravidanze nelle donne con SM hanno generalmente un decorso fisiologico;
- i bambini di madri con SM generalmente hanno una crescita normale.

L'uso di DMD per la SM richiede che il clinico e la paziente lavorino a stretto contatto nella pianificazione di una gravidanza, allo scopo di raggiungere un risultato ottimale sia per la donna che per il bambino.

Tracciando in anticipo le opzioni, le pazienti e il team sanitario possono gestire insieme il decorso della malattia riducendo il più possibile i rischi per la futura madre, ed i possibili rischi di esposizione ai farmaci per il feto, prima, e il neonato poi ■

Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9648):1502-17.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):169-180.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
4. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40.
5. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29(3):207-20.
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998; 339(5):285-91.
7. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(Pt 6):1353-60.
8. Saraste MH, Kurki T, Airas LM. Postpartum activation of multiple sclerosis: MRI imaging and immunological characterization of a case. *Eur J Neurol*. 2006; 13(1):98-9.
9. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. M. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(1):38-41.
10. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):527-36.
11. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1157-68.
12. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849-1858.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24(2):96-120.
14. MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2016) Summary of product characteristics, Copaxone 20 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 02/12/2016. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/>. Accessed

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preriempita contiene 132 microgrammi [36 MUI*] di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurati con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB 23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccezione con effetti noti: 7,5 mg di alcool benzilico. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolalità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizante

La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Nel colloquio con il paziente il medico deve stabilire quale dispositivo sia più idoneo. I pazienti con disturbi della vista non devono usare RebiSlide, a meno che non vengano assistiti da una persona con buona capacità visiva. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nei rispettivi manuali d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) forniti con RebiSmart e RebiSlide.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif. Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla

somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriatiche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastriane nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, scompenso cardiaco congestizio o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi sul sito di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi al sito di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi al sito di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asetiche;
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni al sito di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione dal sito di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche [in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)] sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di grave danno epatico si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante [collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS], la malattia a lesioni minime [minimal change disease, MCD], la glomerulonefrite membranosa proliferativa [membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN] e la glomerulopatia membranosa [membranous glomerulopathy, MGN]. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i

pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Grave insufficienza renale o epatica e grave mielosoppressione

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con grave insufficienza renale ed epatica e a pazienti con grave mielosoppressione.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.

Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo.

È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi. Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive. Le pazienti in trattamento con Rebif che iniziano una gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza devono essere informate sui rischi potenziali e la possibilità di interrompere il trattamento deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti che, prima dell'inizio del trattamento, presentano un elevato tasso di ricadute, deve essere valutata, in caso di gravidanza, la decisione di interrompere il trattamento con Rebif, rischiando una grave ricaduta o di proseguire il trattamento con Rebif, aumentando il rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Sull'uso di Rebif in gravidanza, sono disponibili informazioni limitate. I dati disponibili indicano che si potrebbe verificare un aumento del rischio di aborto spontaneo. Pertanto l'inizio del trattamento in gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se Rebif venga escreto nel latte materno. Tenuto conto del potenziale rischio di gravi effetti indesiderati nei lattanti, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Rebif.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria. La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

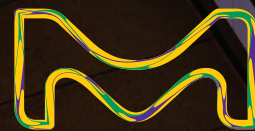
Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti:

- molto comune (≥1/10)
- comune (≥1/100, <1/10)
- non comune (≥1/1.000, <1/100)
- raro (≥1/10.000, <1/1.000)
- molto raro (<1/10.000)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancytopenia*	
Patologie endocrine			Disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche*	
Patologie epatobiliari	Aumento asintomatico delle transaminasi	Rialzo delle transaminasi di grado severo	Epatite con o senza ittero*	Insufficienza epatica* (vedere anche paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia		Tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Crisi epilettiche*		Sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			Disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			Eventi tromboembolici*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea*		Iperensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	Orticaria*	Edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia		Lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				Sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale	Dolore al sito di iniezione, astenia, brividi, febbre	Necrosi al sito di iniezione, nodulo al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione, infezione al sito di iniezione*, aumento della sudorazione*	Cellulite al sito di iniezione*	

REBIF È L'ESPERIENZA IN CONTINUO MOVIMENTO.¹⁻⁸



Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.



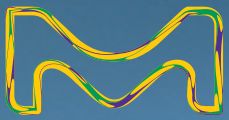
Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. 2. PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. 3. Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. 4. Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1-6. 5. Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. 6. Rebif[®]. EU summary of product characteristics. July 2016. 7. SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496-1504. 8. Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11):1286-1294.



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOINI/0318/0007 - 23/03/2018



Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**

MERCK