SMILE
Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2
N. 4 - 2018
4

La scelta tra i farmaci di prima linea nel trattamento della sclerosi multipla: il ruolo della rapidità d'azione
Alvino Bisecco 86

Valutazione del rischio di conversione da sindrome radiologicamente isolata a sclerosi multipla mediante studio del *dual-task cost*
Vincenzo Dattola 91

Sclerosi multipla e disabilità: riabilitazione e terapia occupazionale
Lorenzo Capone 94

L'*intervista a...* Dott. Marco Rovaris
Centro SM, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano 100

Social cognition e sclerosi multipla
Sabrina Realmuto 106

Manifestazioni oftalmiche nella sclerosi multipla: *focus* sulle uveiti
Maurizio Maddestra 108

Numero Verde
800-44.44.22

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

Device

Assistenza

Informazioni
e consigli

REBINFO.IT
al tuo fianco, con un click.

Servizi

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NONN/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

SMILE
Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze
www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA
ANNO 2 - **N. 4 - 2018**

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 novembre 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.

© Copyright 2018
Tutti i diritti riservati
MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

In collaborazione con
MAGHIA EVENTS & MANAGEMENT

Indice

La scelta tra i farmaci di prima linea nel trattamento della sclerosi multipla: il ruolo della rapidità d'azione
Alvino Bisecco 86

Valutazione del rischio di conversione da sindrome radiologicamente isolata a sclerosi multipla mediante studio del *dual-task cost*
Vincenzo Dattola 91

Sclerosi multipla e disabilità: riabilitazione e terapia occupazionale
Lorenzo Capone 94

L'*intervista a...* Dott. Marco Rovaris
Centro SM, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano 100

Social cognition e sclerosi multipla
Sabrina Realmuto 106

Manifestazioni oftalmiche nella sclerosi multipla: *focus* sulle uveiti
Maurizio Maddestra 108

La scelta tra i farmaci di prima linea nel trattamento della sclerosi multipla: il ruolo della rapidità d'azione

Alvino Bisecco
I Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento - Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Negli ultimi 25 anni, dall'approvazione della prima terapia modificante il decorso (DMT, *Disease Modifying Therapy*) per la Sclerosi Multipla (SM), lo scenario terapeutico è notevolmente cambiato. Attualmente, infatti, sono disponibili in commercio numerose DMTs per la forma recidivante remittente di SM (SM-RR) e, per la prima volta, è stato approvato un farmaco per la SM primariamente progressiva [1]. Nonostante non esista un trattamento curativo disponibile per la SM-RR, le strategie terapeutiche attuali mirano a ridurre il rischio di ricadute o progressione della disabilità. L'obiettivo del trattamento è cambiato drasticamente nel corso del tempo, con la crescente disponibilità di terapie altamente efficaci e con diversi meccanismi d'azione. Per questo motivo, si è passati dal concetto di riduzione dell'attività di malattia a quello di non evidenza di attività di malattia (*No Evidence of Disease Activity*, NEDA) [2]. Inoltre, il crescente armamentario terapeutico ha portato nuove opportunità per individualizzare la terapia, dando la possibilità a medici e pazienti di poter prendere in considerazione una serie di fattori relativi alla malattia e al paziente da trattare.

Di contro, la varietà dei meccanismi d'azione, esigenze di monitoraggio, profilo di rischio ed una serie di *gap* nella conoscenza attuale sui farmaci, rendono queste valutazioni un compito molto complesso [3]. Ad oggi, infatti, ci sono ancora molte controversie riguardo all'efficacia relativa dei farmaci, ai pazienti da trattare/non trattare ed al corretto *timing* di inizio della terapia. L'eterogeneità delle forme di malattia, i cambiamenti dei criteri diagnostici nel corso degli anni [4] e la recente ridefinizione dei fenotipi di malattia [5], hanno reso ulteriormente difficile la comparabilità dei diversi studi effettuati per dimostrare l'efficacia dei farmaci. Inoltre, nonostante l'identificazione di molti fattori prognostici, attualmente non c'è un consenso sulla definizione di paziente ad alto/basso rischio, utile per programmare le corrette strategie terapeutiche.

Le terapie attualmente approvate dall'EMA per la SM sono: interferone beta (IFNβ) 1-a e 1-b, glatiramer acetato (GA), mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato, alemtuzumab, ocrelizumab e cladribina. Inoltre, azatioprina, ciclofosfamide metotrexate e rituximab sono utilizzate *off-label* o approvate in alcuni Paesi. Quando si decide di iniziare una terapia per la SM, il neurologo deve scegliere la strategia terapeutica da utilizzare. Le strategie terapeutiche maggiormente utilizzate nel trattamento della SM sono quelle dell'*escalation* (iniziare con un farmaco meno efficace e gradualmente salire di efficacia in base alla risposta terapeutica) e dell'*induction* (iniziare la terapia con farmaci maggiormente efficaci alla diagnosi) [6].

Il neurologo, inoltre, deve selezionare il farmaco da utilizzare provando ad identificare quello con maggio-

re probabilità di risposta nel singolo paziente. La SM, infatti, può avere un decorso clinico molto variabile nel breve e nel lungo termine tra i vari pazienti ed anche nello stesso paziente. Esistono forme estremamente attive e gravi nonostante il trattamento o, al contrario, forme molto lievi.

Per questi motivi, è necessario impostare la decisione sulla terapia da scegliere basandosi su molteplici fattori relativi al paziente (stile di vita, aderenza, desiderio di gravidanza, co-patologie, co-trattamenti), alla sua forma/attività di malattia ed ai farmaci disponibili (efficacia, sicurezza, tollerabilità).

I farmaci per la SM possono essere classificati in farmaci di I linea e di II linea. I farmaci di I linea attualmente approvati sono: IFNβ (in varie formulazioni, compresa la forma pegilata), GA, teriflunomide e dimetilfumarato. I farmaci di II linea attualmente approvati sono: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina e mitoxantrone.

In questa sede, ci focalizzeremo sui fattori che influenzano la scelta dei farmaci di I linea nei pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SM-RR) [5], con particolare riguardo alla rapidità d'azione.

Le linee guida ECTRIMS/EAN [3] danno alcune indicazioni riguardo all'inizio della terapia con una DMT nei pazienti con SM.

In particolare, tutte le DMTs dovrebbero essere prescritte solo in Centri specializzati per la SM, con personale specializzato ed adeguate infrastrutture, in modo da poter assicurare un appropriato monitoraggio, una valutazione a 360° e la capacità di identificare gli eventi avversi ed eventualmente agire rapidamente.

Per i pazienti affetti da sindrome clinicamente isolata (CIS) e lesioni alla RM suggestive di SM, ma che non soddisfano i criteri per la SM, dovrebbero essere consigliati IFNβ o GA. Per i pazienti con SM-RR, invece, bisogna iniziare una DMT al più presto possibile, scegliendo in base ad una serie di fattori:

- caratteristiche dei pazienti e comorbidità;
- attività/gravità di malattia;
- profilo di sicurezza della DMT;
- prescrivibilità del medicinale.

In base a questi fattori, una volta identificato il paziente da sottoporre ad un trattamento di prima linea, bisogna valutare la DMT più adatta alle caratteristiche cliniche, di *neuroimaging* e personali del paziente (Fig. 1). Tra i farmaci di prima linea, esistono lievi differenze in termini di efficacia, nonostante i dati provenienti da comparazioni dirette siano molto limitati [1]. Una revisione sistematica dei dati *head to head* tra le varie formulazioni di IFNβ ha concluso che gli IFNβ ad alto dosaggio sono superiori sulla riduzione delle ricadute e gli *outcomes* di

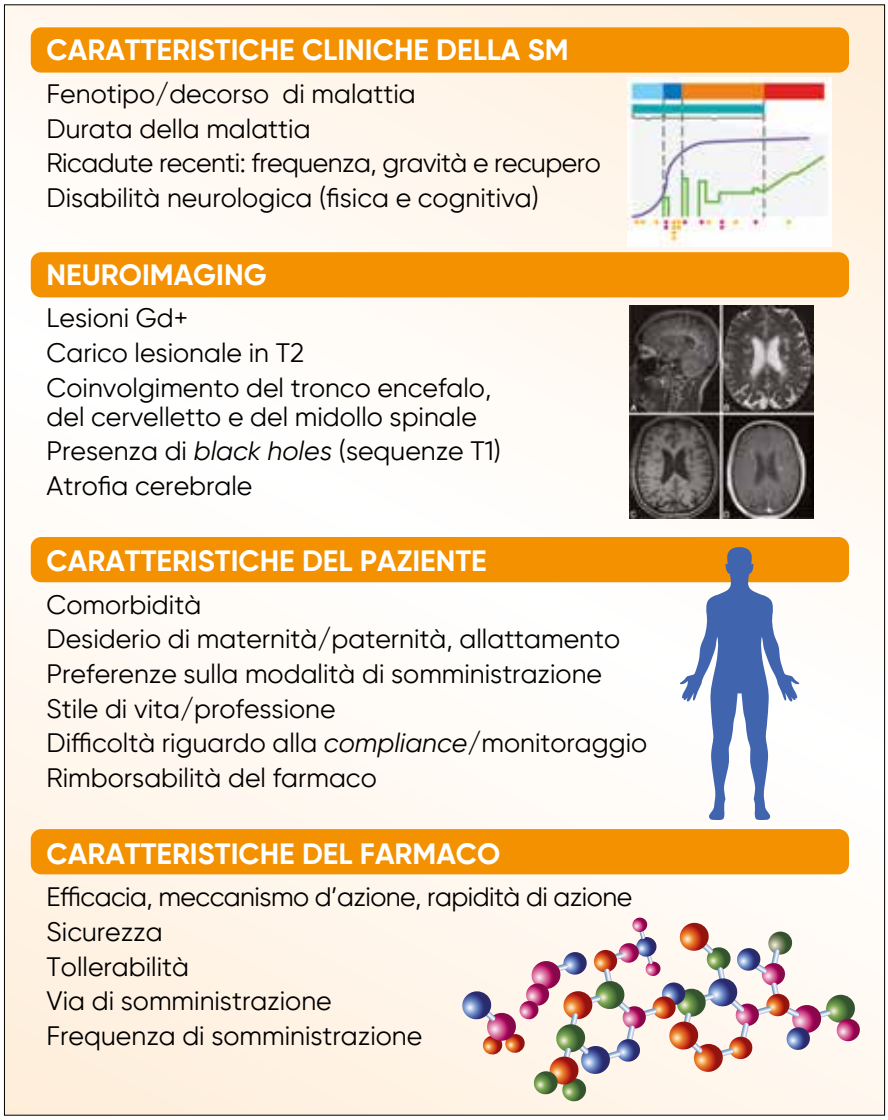


Figura 1. *Fattori da prendere in considerazione nella scelta di una terapia modificante il decorso per la sclerosi multipla (adattata e modificata da: Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. BMJ. 2016 Aug 22;354:i3518).*

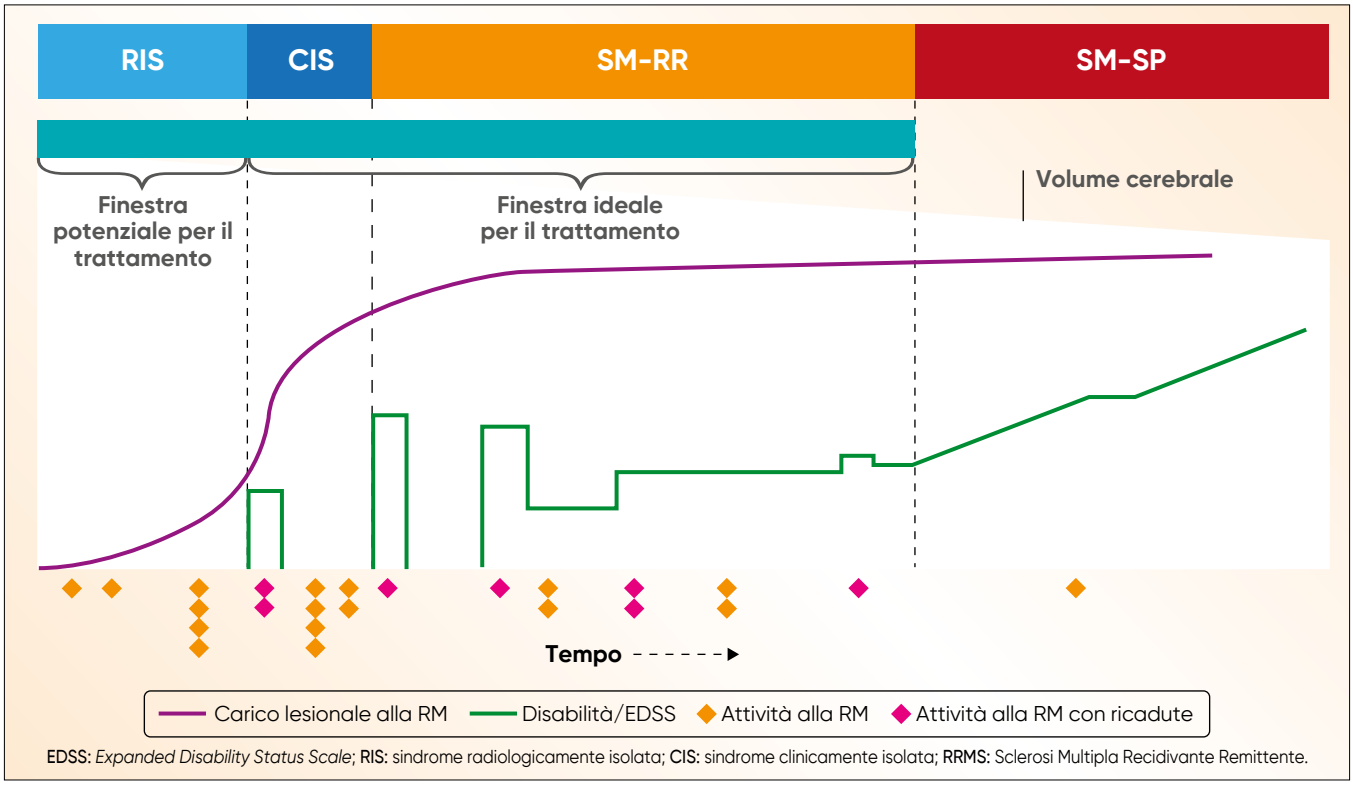


Figura 2. *Timing ideale per le terapie modificanti il decorso per la Sclerosi Multipla ("finestra terapeutica").*
Rappresentazione schematica degli aspetti infiammatori (ricadute cliniche, attività in RM) e neurodegenerativi (perdita di volume cerebrale, disabilità non correlata alle ricadute). La perdita di volume cerebrale inizia spesso prima dell'espressione clinica della malattia e dell'accumulo di carico lesionale. La disabilità può accumularsi sia in seguito a ricadute che indipendentemente, soprattutto nella fase secondariamente progressiva della malattia. Nell'arco della storia della malattia esiste una "finestra terapeutica ideale", e cioè una fase temporale nella quale si ha la possibilità di somministrare una terapia efficace, che si riduce con il passare del tempo dall'esordio di malattia. La "finestra terapeutica potenziale" rappresenta invece un potenziale trattamento preclinico, che potrebbe essere un obiettivo futuro. (Adattata e modificata da: Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. BMJ. 2016 Aug 22;354:i3518).

RM, ma non per le misure di disabilità [7]. Un'altra revisione ha analizzato i *trial* di comparazione tra IFNβ e GA, concludendo che le due DMTs hanno un'efficacia clinica simile a 24 mesi, anche se l'IFNβ sembra avere un migliore effetto sugli *outcomes* di RM [8]. Il *trial* TENERE, che ha confrontato IFNβ 1-a 44 mcg 3/settimana e teriflunomide 14 mg, non ha mostrato alcuna differenza nel tasso di annualizzato di ricadute (*annualized relapse rate* - ARR) e nel *time to failure* (ricaduta o interruzione del trattamento) [9].
Per quanto riguarda il dimetilfumarato, il *trial* registrativo CONFIRM prevedeva un braccio di riferimento con GA.
Da una analisi *post-hoc* non sono emerse differenze negli *outcomes* tra le due DMTs [10].
Come già detto in precedenza, i confronti dei dati di efficacia derivati dai vari *trials* dei singoli farmaci sono molto difficoltosi e presentano grosse problematiche nell'interpretazione. Tra le raccomandazioni emerse dalle linee guida ECTRIMS/EAN emerge un altro punto di notevole interesse, che è l'importanza della precocità nell'inizio della TMD [3]: è infatti dimostrato che il trattamento precoce della SM e la riduzione rapida dell'attività di malattia (clinica e in RM) [11] sono associati ad una riduzione della progressione della disabilità nei pazienti con SM-RR e ad una minore probabilità di conversione a SM clinicamente definita in pazienti affetti da CIS [12].
Altro motivo per trattare precocemente ed efficacemente la malattia è il concetto di finestra terapeutica: le DMTs, infatti, espleterebbero il massimo dell'efficacia nelle CIS e nelle forme precoci di SM (Fig. 2).
Al fine di trattare efficacemente i pazienti, oltre alla scelta iniziale della DMT è importante monitorare attentamente la risposta terapeutica, per poter effettuare, in caso di insufficiente controllo dell'attività di malattia, opportuni *switch* terapeutici. I parametri utilizzati, in questi casi, sono clinici, di RM e/o *score* compositi derivati dalla combinazione dei precedenti [1,13] (la trattazione dei quali esula dallo scopo di questo articolo).

Le linee guida MAGNIMS [13] e ECTRIMS/EAN [3] suggeriscono, nel monitoraggio della risposta terapeutica alle DMTs, di effettuare una RM entro 6-9 mesi dall'inizio della terapia e di utilizzarla come riferimento per una successiva RM effettuata a 12 mesi. Il *timing* nell'effettuare la RM di riferimento (detto *re-baseline*) deve dipendere dal meccanismo d'azione della DMT (in particolare dalla rapidità dell'azione) e dall'attività di malattia del paziente [3]. Da queste considerazioni deriva la necessità di tenere in considerazione, oltre al profilo di efficacia e di sicurezza, anche la rapidità delle DMTs nell'espletare la propria azione. Questo parametro è stato esplorato solo parzialmente, spesso in analisi *post-hoc* ed in modo non sistematico per le diverse DMTs di prima linea.

Rapidità d'azione dei farmaci di I linea

IFNβ 1-a

- Studio EVIDENCE (IFNβ 1-a a bassa dose settimanale *vs* IFNβ 1-a ad alta dose ed alta frequenza): riduzione relativa del 30% del tempo della prima ricaduta e delle lesioni attive alla RM nelle prime 24 settimane di trattamento, con il massimo effetto misurato entro i primi 2-3 mesi dall'inizio della terapia, in favore dell'IFNβ 1-a ad alta dose ed alta frequenza [14].
- Studio IMPROVE (IFNβ 1-a ad alta dose ed alta frequenza *vs* placebo): riduzione del 68% del numero di nuove lesioni Gd+ alla settimana 4 e del 53% nel numero di nuove lesioni in T2 alla settimana 8 (analisi *post-hoc*) [15].

GA

- Studio europeo/canadese su parametri di RM (GA 20 mg/ml qd *vs* placebo): differenze statisticamente significative nell'accumulo di nuove lesioni in T2 e Gd+ in T2 dal terzo trimestre dall'inizio della terapia [16].
- Studio GALA (GA 40 mg/ml 3 volte a settimana *vs* placebo): riduzione del 30% dell'ARR entro 2 mesi dall'inizio della terapia; riduzione delle nuove lesioni Gd+ e delle nuove lesioni in T2 entro 6 mesi dall'inizio della terapia (analisi *post-hoc*) [17].

Dimetilfumarato

- Studio DEFINE (dimetilfumarato 240 mg 2/die *vs* dimetilfumarato 240 mg 3/die *vs* placebo) + studio CONFIRM (dimetilfumarato 240 mg 2/die *vs* dimetilfumarato 240 mg 3/die *vs* placebo; braccio di riferimento: GA): riduzione del rischio cumulativo di ricadute entro 10 settimane dall'inizio della terapia; riduzione delle lesioni Gd+ in T1 entro 3 mesi dall'inizio della terapia (analisi *post-hoc*) [18].

Teriflunomide

- A nostra conoscenza, allo stato, non esistono studi che abbiano studiato specificamente la rapidità di azione del farmaco su parametri clinici o di RM. Studi di farmacocinetica ci dicono che lo *steady-state* del farmaco viene raggiunto approssimativamente a 3 mesi dall'inizio della terapia [19].

Conclusioni

Nella scelta tra i trattamenti di I linea, il neurologo deve tenere in considerazione una serie di fattori, dipendenti dalle caratteristiche cli-

niche e di *neuroimaging* della malattia, del paziente e delle diverse DMTs. Tra i parametri da valutare, la rapidità d'azione delle DMTs ha una particolare rilevanza ai fini dell'insorgenza dell'efficacia e del successivo monitoraggio dell'attività di malattia.

Infatti, la necessità di effettuare un *re-baseline* di RM, utile per il corretto monitoraggio della malattia ed identificare precocemente i *non-responders*, impone di tenere in considerazione la rapidità d'azione del farmaco ed evitare di ristadiare la malattia del paziente prima che la DMT abbia raggiunto la sua efficacia massima.

Tenendo conto dei dati sulla rapidità di efficacia attualmente presenti in letteratura, per l'IFNβ, il dimetilfumarato e la teriflunomide la RM di *re-baseline* dovrebbe essere effettuata a 3-6 mesi dall'inizio della terapia, mentre per il GA si consiglia di attendere 9-12 mesi [2]. La maggior parte di questi dati deriva, però, da studi *post-hoc* e quindi da *trials* non disegnati per studiare questo parametro.

I prossimi *trials* dovrebbero tener conto della rilevanza del parametro della rapidità d'azione delle DMTs per la SM e essere progettati al fine di misurare correttamente anche questo fattore ■

Bibliografia

1. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. Nat Rev Neurol. 2018 Oct 12. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z.
2. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2015; 4(4):329-33.
3. 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.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
6. Sedal L, Winkel A, Laing J, et al. Current concepts in multiple sclerosis therapy. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2017 Sep 28;7:109-125.
7. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. J Neurol Sci. 2011;302(1-2):96-105.
8. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Comparative efficacy of interferon ß versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86 (9):1016-20.
9. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous inter-feron beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014;20(6):705-16.
10. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. New Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.
11. Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al; BENEFIT Study Group. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85 (11):1183-9.
12. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. Mult Scler Relat Disord. 2015;4(5):460-469.
13. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al; MAGNIMS Study Group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. Nature Rev Neurol. 2015;11(10): 597-606.
14. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. Clin Ther. 2007; 29(9):2031-48.
15. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. J Neurol Sci. 2012;312(1-2):97-101.
16. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001;49(3):290-7.
17. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Knappertz V. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017; 4(2):e327.
18. Kappos L, Giovannoni G, Gold R, et al; DEFINE and CONFIRM study investigators. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2015;22(4):664-71.
19. Aly L, Hemmer B, Korn T. From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. Curr Neuropharmacol. 2017; 15 (6):874-891.

Valutazione del rischio di conversione da sindrome radiologicamente isolata a sclerosi multipla mediante studio del *dual-task cost*

Vincenzo Dattola
U.O.C. di Neurologia - Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" - Reggio di Calabria

Background

Vari reperti inaspettati ed anormali possono, occasionalmente, essere individuati nella sostanza bianca del cervello in corso di un esame di risonanza magnetica (RM) effettuato per motivi diversi da approfondimento diagnostico in corso di sospetta sclerosi multipla (SM) [1].

I risultati della risonanza magnetica che suggeriscono una malattia demielinizzante in soggetti senza i tipici sintomi della SM, in presenza di un esame neurologico nella norma, sono definiti come sindrome radiologicamente isolata (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*) [2]. Circa i due terzi delle persone con RIS mostrano una progressione radiologica e un terzo sviluppa sintomi neurologici al *follow-up* a 5 anni [3].

Le lesioni del midollo spinale e la presenza di bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale sono importanti fattori predittivi della conversione clinica [3,4].

I sintomi comuni della SM sono le disfunzioni motorie (come *deficit* dell'andatura e dell'equilibrio), così come i disturbi cognitivi (come la riduzione della velocità di elaborazione cognitiva). In particolare, un'alterazione dell'equilibrio è stata individuata nell'85% dei pazienti affetti da SM, anche in assenza di disabilità clinica [5]. Il 65% circa dei pazienti ha, inoltre, mostrato *deficit* cognitivi [6] che possono manifestarsi all'inizio del decorso della malattia [7]. Un danno cognitivo, con medesimo profilo di quello dei pazienti con SM, è stato riscontrato anche in soggetti con RIS [8]. In uno studio di Dattola et al. del 2017 [9] è stato dimostrato che la valutazione simultanea di un *deficit* motorio e cognitivo può essere considerata un *marker* di malattia più sensibile rispetto al semplice esame neurologico o neuropsicologico, quando effettuati separatamente. In tale studio soggetti con RIS mostravano alterazioni dell'equilibrio, durante lo svolgimento di un compito cognitivo *(dual task cost)*, con una frequenza maggiore rispetto a soggetti con esame RM privo di alterazioni. In questo studio, è stato ipotizzato che la presenza di un *dual task cost* (DTC) in soggetti con RIS potesse rappresentare un ulteriore fattore predittivo di conversione in SM definita.

Metodi

Popolazione e procedura dello studio

Un totale di 20 soggetti con RIS (11 donne e 9 uomini, età media 33,8 anni, *range*: 24-42 anni) sono stati reclutati da due Centri SM a Messina e Reggio di Calabria. Questi soggetti sono giunti alla nostra attenzione dopo aver effettuato una RM cerebrale convenzionale da 1,5 T (eseguita una media di 3 anni prima) per varie condizioni mediche non indicative di SM, cioè cefalea (n = 15), incidente stradale (n = 4) e soggetto di controllo in protocollo di ricerca (n = 1).

Anomalie cerebrali della sostanza bianca sono state inizialmente identificate da un neuroradiologo e successivamente esaminate da uno specialista di SM per garantire il soddisfacimento dei criteri di Okuda per

RIS [10], che implicano:

- la presenza di lesioni della sostanza bianca che suggeriscono un processo demielinizzante (ovoidali, ben circoscritte e di misura >3mm^2), che soddisfacevano i criteri di Barkhof (almeno tre di quattro criteri) per la diffusione nello spazio;
- non spiegabili con l'evenienza di altri processi patologici, come una malattia vascolare;
- nessun impatto clinico apparente (esame obiettivo neurologico nei limiti della norma).

Dopo la RM iniziale, tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM del midollo, ad uno studio dell'equilibrio mediante pedana baropodometrica e, in 18 casi su 20, a puntura lombare per ricerca sintesi intratecale di IgG oligoclonali. Tutti i soggetti sono, dunque, stati sottoposti, per 5 anni, ad un *follow-up* annuale clinico (visita neurologica) e strumentale (RM encefalo e midollo, prima e dopo mezzo di contrasto paramagnetico). Chi sviluppava, in corso di *follow-up*, un sintomo riferibile a SM, un'alterazione all'esame clinico o una modifica della RM tipica per SM, riceveva la diagnosi di SM clinicamente definita.

In particolare, tutti i soggetti sono stati testati mediante posturografia statica in condizioni di singolo *task* e di doppio *task*, utilizzando la stessa pedana baropodometrica *(MultiSensor Slim, Diasu Health Technologies®)* secondo procedure standardizzate [10].

Lo studio dell'equilibrio è stato eseguito da un fisiatra esperto, che era in cieco rispetto allo stato della risonanza magnetica, esame obiettivo e referto studio liquor cefalorachidiano dei singoli soggetti. Sono stati acquisiti tre studi di equilibrio consecutivi, ciascuno della durata di 50 secondi e separati da 60 secondi di riposo. Per il primo *trial*, i partecipanti erano posti sulla pedana con gli occhi aperti, base d'appoggio paragonabile a larghezza delle spalle e braccia lungo i fianchi (prova *single-task:* STT). Per il secondo *trial* (*dual-task-1:* DTT-1) e il terzo *trial* (*dual-task-2:* DTT-2), i partecipanti si trovavano nella stessa posizione con gli occhi aperti ed eseguivano simultaneamente un test cognitivo.

Come da precedenti studi di doppio *task* nella SM, il test cognitivo usato è stato un *test* di generazione di liste di parole di tipo semantico (ad esempio, elencare animali) per DTT-1 e un *test* di generazione di liste di parole di tipo fonemico (ad esempio, elencando parole "A") per DTT-2 [11]. Le modifiche nel controllo posturale sono state valutate esaminando le variazioni del centro di pressione (CoP, *Center of Pressure*). Il CoP può essere definito come la posizione del vettore globale della forza di reazione al suolo che accoglie l'oscillazione del corpo. In termini semplici, è il punto in cui la pressione del corpo sulla pianta dei piedi si concentra [10].

In particolare, sono state calcolate l'area totale di oscillazione del CoP (ovvero, l'area nella quale si racchiude il 95% di oscillazione posturali), l'eccentricità dell'ellisse (ovvero il rapporto percentuale tra i due semiassi dell'ellisse, nell'ambito del quale ricadono le oscillazioni del CoP: asse minore/asse maggiore × 100), la lunghezza del percorso dell'oscillazione CoP (cioè la somma di spostamenti sulla piattaforma di misurazione della forza) e la velocità media dell'oscillazione del CoP lungo l'asse antero-posteriore (AP) e l'asse medio-laterale (ML).

Per quantificare le variazioni di CoP, i dati sono stati esportati dalla piattaforma ed elaborati utilizzando un *software* dedicato (Millimetrix®). Secondo i dati della letteratura, il DTC è stato determinato calcolando la variazione percentuale da una singola attività a una doppia attività (singola attività-doppia-attività)/singola attività × 100, e una DTC negativa rappresenta un aumento dell'oscillazione da singola a condizione di *dual-task* [12].

Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS per Windows, versione 16.0 (SPSS, IBM, Armonk, New York, U.S.A.). Medie con deviazioni standard (SD) sono state calcolate per riassumere i dati demografici, clinici e radiologici, quando appropriato. Il tempo trascorso dalla diagnosi RIS alla diagnosi di SM definita è stato stimato utilizzando le analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier. I *test log-rank* sono stati usati per confrontare i dati di sopravvivenza tra i gruppi all'analisi univariata. I modelli di regressione multivariata di Cox sono stati creati per valutare il valore predittivo indipendente delle caratteristiche demografiche (sesso, età al momento della diagnosi RIS), dati clinici e di laboratorio (storia familiare ed esame liquor cefalorachidiano), dati di i*maging* (cioè il numero totale di lesioni contenute nelle regioni infratentoriali, juxtacorticali e periventricolari sulla RMN cerebrale, la presenza di lesioni Gd+ durante tutto il periodo di *follow-up*, il coinvolgimento del midollo spinale) e i dati derivanti dallo studio baropodometrico. L'associazione di ciascuna covariata con il tempo al primo sintomo clinico è stata quantificata dai rapporti di rischio (HR) insieme ai loro intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Un valore p <0,05 è stato considerato significativo.

Risultati

Al termine del *follow-up* di 5 anni, 12 soggetti su 20 (60%) hanno ricevuto una diagnosi di SM clinicamente definita. In 8 soggetti su 12 (66,5%) si è dimostrata l'evenienza di un incremento del carico lesionale cerebrale, in 8 casi con segni di alterazione della barriera emato-encefalica), nei restanti 4 (33,5%) la diagnosi si è raggiunta per comparsa di segni e sintomi tipici di SM. Tra i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di SM definita, 7 (58%) avevano lesioni midollari alla prima RM effettuata, 5 (41%) presentavano sintesi intratecale di IgG oligoclonali e 7 (58%) un'alterazione del DTC all'esame dell'equilibrio mediante pedana baropodometrica.

Negli 8 pazienti che, alla fine del *follow-up*, continuavano ad avere una diagnosi di RIS, 2 (25%) presentavano lesioni midollari, 3 (37,5 %) sintesi intratecale di IgG oligoclonali e 1 paziente soltanto (12,5%) un'alterazione del DTC all'esame dell'equilibrio mediante pedana baropodometrica.

Le seguenti variabili sono state incluse nell'analisi multivariata: età, sesso, storia familiare positiva per SM, liquor anormale, presenza di lesioni periventricolari, presenza di lesioni infratentoriali, presenza di lesioni juxtacorticali, lesioni cervicali o toraciche del midollo spinale, lesioni Gd+, alterazione di un singolo parametro descrivente il CoP all'esame baropodometrico.

I pazienti con più giovane età alla diagnosi RIS avevano un aumentato rischio di sviluppare un evento sintomatico iniziale ($p = 0,03$). Inoltre, la presenza di una lesione cervicale o toracica del midollo spinale al pari di una presenza di *Dual Cost Task* ($p < 0,001$) costituivano i predittori più significativi per lo sviluppo di un primo evento clinico o una progressione neuroradiologica di malattia. Il rischio a 5 anni di sviluppare un primo evento clinico per i soggetti RIS con coinvolgimento del midollo spinale e alterazione del *Dual Task Cost* era del 77%. Gli uomini mostravano un rischio più elevato rispetto alle donne ($p = 0,004$).

Conclusioni

Seppur preliminari, considerata la limitata numerosità del campione in esame, i dati dello studio riportato confermano quanto già descritto in letteratura e cioè il valore predittivo di conversione da RIS a SM clinicamente definitiva a 5 anni della presenza di lesioni midollari alla RM basale e di sintesi intratecale di IgG oligoclonali; inoltre, per la prima volta, dimostrano un elevato valore predittivo della modifica del DTC (studio equilibrio durante *task* cognitivo) nei pazienti con RIS che svilupperanno una SM ■

Bibliografia

1. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. JAMA. 1999; 282(1):36-9.
2. Forslin Y, Granberg T, Jumah AA, et al. Incidence of radiologically isolated syndrome: a population-based study. AJNR Am J Neuroradiol. 2016; 37 (6): 1017-22.
3. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One. 2014;9(3):e90509.
4. Lebrun C, Cohen M, Chaussenot A, et al. A prospective study of patients with brain MRI showing incidental t2 hyperintensities addressed as multiple sclerosis: a lot of work to do before treating. Neurol Ther. 2014;3(2):123-32.
5. Morrison S, Rynders CA, Sosnoff JJ. Deficits in medio-lateral balance control and the implications for falls in individuals with multiple sclerosis. Gait Posture. 2016;49:148-154.
6. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2008;8(10):1585-96.
7. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. Neurol Sci. 2010; 31(Suppl 2):S211-4.
8. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al; Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndrome. Neurology. 2012;78(5):309-14.
9. Dattola V, Logiudice AL, Bonanno L, et al. Does the radiologically isolated syndrome exist? A dual-task cost pilot study. Neurol Sci. 2017;38(11):2007-2013.
10. Monjezi S, Negahban H, Tajali S, et al. Effects of dual-task balance training on postural performance in patients with Multiple Sclerosis: a double-blind, randomized controlled pilot trial. Clin Rehabil. 2017;31(2):234-241.
11. Wajda DA, Sosnoff JJ. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. Biomed Res Int. 2015;2015:720856.
12. Fritz NE, Cheek FM, Nichols-Larsen DS. Motor-Cognitive Dual-Task Training in Persons With Neurologic Disorders: A Systematic Review. J Neurol Phys Ther. 2015;39(3):142-53.

Sclerosi multipla e disabilità: riabilitazione e terapia occupazionale

Lorenzo Capone
Centro Sclerosi Multipla - "Ospedale degli Infermi", Biella

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurologica cronica caratterizzata da infiammazione e degenerazione del sistema nervoso centrale (SNC). Durante il decorso della malattia, le persone con SM, spesso e progressivamente, accumulano lesioni infiammatorie e danno assonale con conseguente progressione della disabilità.

La storia naturale della malattia è stata significativamente modificata dall'avvento di numerosi farmaci immunomodulanti/immunosoppressori (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) che sono in grado di allentare l'aggressione autoimmunitaria nei confronti delle strutture del SNC, principalmente mielina e assoni.

Sclerosi multipla e disabilità

Secondo l'OMS, per disabilità si intende qualsiasi *deficit* di capacità funzionali (come conseguenza diretta di una menomazione o come reazione psicologica ad una menomazione); può essere reversibile o irreversibile con conseguente restrizione o incapacità a svolgere un'attività rispetto a ciò che è considerata la norma; l'individuo, quindi, è meno autonomo nello svolgere le attività quotidiane e spesso è in condizioni di svantaggio nel partecipare alla vita sociale. L'andamento nel tempo della SM è cambiato poco a partire dalla sua prima descrizione nel 1860 da parte di Charcot; l'85% delle persone malate presenta la forma recidivante-remittente (SM-RR), tendente a virare verso una fase di secondaria progressione (SM-SP), nella maggior parte dei casi, dopo 10-20 anni di decorso in corrispondenza dell'aggravarsi dello stato clinico; il 15% dei soggetti poi è affetto dalla SM primariamente progressiva (SM-PP). Da 20-25 anni, con l'avvento delle DMTs e forse per le mutate condizioni di vita nel mondo occidentale (più igiene, diagnosi sempre più precoci, riduzione delle malattie infettive anche grazie ai vari vaccini), si è assistito ad un progressivo "ammorbidimento" della SM con un esordio sempre più precoce ma con una minore attività infiammatoria cerebrale e relativa riduzione del tasso annuale di ricadute e della gravità di ogni singolo attacco. Numerosi studi hanno dimostrato come l'efficacia di tali farmaci sia inversamente proporzionale al tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio di un trattamento con DMT: quanto più precoce è tale intervento, tanto minori sono la disabilità, l'accumulo di lesioni cerebrali, il tasso annuale di ricadute, fino alla condizione di "nessuna evidenza di attività di malattia" (NEDA, *No Evidence of Disease Activity*) [1].

Al contrario, l'ampio corteo sintomatologico associato alla SM, nelle forme più aggressive e in quelle non trattate a tempo, o comunque nei casi in cui le DMTs non sono in grado di influire sul decorso della patologia, riducendone il numero di ricadute e la progressione di disabilità, è causa di gravi *deficit* funzionali e handicap. I pazienti spesso perdono l'indipendenza, diventando sempre

meno abili a partecipare alle attività sociali e di conseguenza la qualità di vita (QdV) ne risulta alterata. Quest'ultima è da molti considerata l'*outcome* ideale, certamente il più importante per la persona affetta da SM, e dovrebbe quindi essere tra gli obiettivi principali di un'ottimale gestione della malattia.

Per QdV si intende il completo stato di benessere fisico, mentale e sociale e non solo l'assenza di malattia o infermità. È difficile valutarla nella SM, perché è una malattia cronica, che inizia tra i 20 e i 40 anni, ha un decorso imprevedibile e delle prospettive di severa invalidità, in soggetti, tutto sommato, con la medesima attesa di vita del resto della popolazione. L'impatto sulla vita di tutti i giorni è seriamente influenzato da livelli più elevati di compromissione funzionale o disabilità, che si accumula nelle successive ricadute, con relativo aumento dell'EDSS, oltre le disfunzioni vescicali o intestinali causate dalla SM. Ed è proprio *in primis* sulla disabilità in aumento nel tempo che l'attenzione del malato si focalizzerà, magari tralasciando sintomi, altrettanto importanti, quali i disturbi cognitivi e dell'umore, la fatica e il declino delle relazioni sociali, che contribuiscono al carico della malattia, rendendo più scadente il livello qualitativo di vita [2].

La riabilitazione nella sclerosi multipla

La riabilitazione è un processo di soluzione dei problemi e di educazione nel corso del quale si porta una persona a raggiungere il miglior livello di vita possibile sul piano fisico, funzionale, sociale ed emozionale, con la minore restrizione possibile delle sue scelte operative. Mira a massimizzare l'indipendenza funzionale stabilizzando le capacità funzionali del paziente, riducendone la disabilità e prevenendone le complicanze secondarie, attraverso un processo educativo che incoraggia l'indipendenza dell'individuo.

È, in altre parole, un processo di cambiamento attivo attraverso il quale una persona disabile acquisisce e usa le conoscenze e le abilità necessarie per rendere ottimali le proprie funzioni fisiche, psicologiche e sociali [3]. Il trattamento riabilitativo, nel progressivo accumulo di disabilità, proprio della SM, diventa essenziale e si rende necessario, al fine di garantire un adeguato supporto al paziente, tramite un approccio di tipo multidisciplinare, comprendente non solo la terapia farmacologica, ma anche quella non farmacologica [4].

L'obiettivo fondamentale della riabilitazione è la diminuzione della disabilità, quindi il superamento delle difficoltà di interazione della persona con l'ambiente. È un'opzione terapeutica, nella cura della SM, che può mantenere e, possibilmente, incrementare le capacità residue dell'individuo per preservare le attività di vita quotidiana e la sua partecipazione sociale.

I principali campi di applicazione della neuroriabilitazione sono quello neuro-motorio e il cognitivo, perché la disabilità motoria e quella cognitiva non risentono dell'efficacia dei farmaci comunemente usati per la cura della SM. Rispetto ad altre patologie neurologiche, come i disturbi di circolo cerebrale o i traumi cranici, a causa del decorso cronico, e soprattutto imprevedibile, la SM rappresenta un modello assai peculiare. Si rammenta che l'atrofia cerebrale è presente sin dall'inizio della malattia e aumenta nel tempo di pari passo con la progressione della disabilità, che inizia man mano che si esaurisce la riserva neuronale, mentre sempre nuove lesioni demielinizzanti si accumulano e alcune di esse portano a ricadute.

Pertanto, l'evoluzione della patologia, non sempre lineare e prevedibile, fa sì che la persona vada incontro a diverse necessità, in diverse fasi della malattia e indipendentemente dal trattamento praticato. Le varie problematiche che si presentano nel tempo, come è ovvio, devono

essere affrontate nella loro specificità tutte le volte che si rende necessario. Ne consegue che i modelli di trattamento non possono basarsi su specifiche tecniche, ma su approcci individualizzati che tengano conto delle varie esigenze e quindi delle varie professionalità [5]. In sintesi, quindi, nel *management* della SM la riabilitazione va intesa come approccio fisioterapico, psicoterapeutico, riabilitazione cognitiva e terapia occupazionale.

La terapia occupazionale

Le linee guida dell'allora Ministero della Sanità, nel 1998 [6], definivano la riabilitazione di un soggetto malato di SM come un processo di soluzione di problemi e di educazione, che permetteva al paziente di raggiungere, nel tempo, il miglior livello di vita possibile sul piano fisico, funzionale, sociale ed emozionale, con la minor restrizione possibile delle proprie scelte operative. Nella pianificazione di un progetto riabilitativo, la terapia occupazionale è un processo focalizzato sul miglioramento prestazionale delle attività che risponde pienamente ai criteri enunciati dal documento ministeriale; le capacità di gestione della persona con SM, nella vita quotidiana, sono massimizzate con la finalità di migliorare lo stato di disabilità, allo scopo di consentire una migliore QdV; il *setting* occupazionale mira a ottimizzare la partecipazione e a minimizzare lo stress e il disagio psico-fisico sia della persona con SM sia di coloro che l'assistono. In definitiva, la terapia occupazionale influenza la globalità dell'individuo nel suo ambiente di vita e nelle sue relazioni; i processi riabilitativi messi in atto, dunque, intervengono sicuramente sulle alterazioni delle funzioni corporee (forza muscolare, continenza degli sfinteri, deglutizione, etc.) ma, soprattutto, incidono sul livello comportamentale delle attività, che restano comunque l'obiettivo principale dell'intervento [7,8]. Le tecniche riabilitative occupazionali promuovono la salute ed il benessere dell'individuo, rendendo una persona capace di partecipare alle attività di vita quotidiana, abilitandola a svolgere compiti volti ad incrementarne le sue capacità, anche modificando l'ambiente, in modo da favorire la partecipazione stessa. Un trattamento di terapia occupazionale è molto vario e differenziato, in base alle esigenze della persona con SM e alla situazione clinica. Lo specialista osserva e studia gli aspetti che influiscono sulla *performance* occupazionale e valuta come possono essere modificati/adattati, per favorire il massimo livello di partecipazione possibile del soggetto. L'unicità del ruolo di questo professionista consiste nel prestare attenzione ai fattori personali e ambientali che influenzano il *setting* occupazionale e tutto ciò si traduce nel ragionare non tanto in termini di *deficit* funzionale, ma di risorse di una persona. Il progetto riabilitativo abbraccia nella sua interezza tutta l'attività giornaliera, compresa la qualità e i momenti del riposo della persona; prende in considerazione il tempo libero, gli interessi relazionali interpersonali, la cura della persona in tutti i contesti quotidiani, da quello lavorativo e di gioco, a quello strettamente familiare [9], come è illustrato nella figura 1.

Le modalità di intervento partono da una valutazione complessiva del malato tramite colloqui, osservazione continua, questionari e scale per il riconoscimento dei suoi bisogni personali. Il passo successivo consiste nella scelta concordata con il malato di SM degli obiettivi che permettono l'accrescimento dell'autostima e della motivazione, per il mantenimento dell'autonomia nelle attività quotidiane primarie (mangiare, lavarsi, vestirsi, etc.) e secondarie.

Figura 1. *Le aree di intervento della terapia occupazionale.*

Viene poi studiata la gestione dei disturbi cognitivi e le strategie di compenso (quindi attenzione, memoria, abilità di organizzazione, etc.).
Operativamente il malato di SM è addestrato all'utilizzo di ausili personalizzati per migliorare il modo di muoversi e trasferirsi nelle varie situazioni. Lo specialista di terapia occupazionale cura lo sviluppo e il mantenimento di abilità senso-motorie (attività di stimolazione della coordinazione, di manualità fine, di rinforzo delle prese e pinze della mano) e si occupa della gestione del tremore intenzionale; rieduca la persona nelle sue attività di interesse (per esempio, la scrittura) e lo aiuta nel reinserimento lavorativo; suggerisce ai *caregiver*/familiari i possibili adattamenti ambientali, come organizzare gli spazi abitativi e non, per prevenire possibili cadute e, infine, come gestire la fatica del soggetto.
La figura 2 riporta come si sviluppa un progetto riabilitativo di terapia occupazionale. Le finalità della terapia occupazionale sono:

- primariamente di natura preventiva: la persona viene preparata circa le nuove abitudini ed è aiutata ad affrontare al meglio un eventuale aggravarsi della patologia;
- poi di natura funzionale: mirano a limitare il consumo di energia e a ripristinare la soddisfazione nello svolgimento delle attività di vita quotidiana;
- infine, di natura educativa, per cui lo specialista occupazionale incoraggia il soggetto nei cambiamenti dello stile di vita al fine di ridurre i rischi.

Al malato di SM vengono insegnate tecniche di risparmio energetico e conservazione delle energie, gli vengono proposti modelli di organizzazione delle attività primarie e secondarie, modalità di riorganizzazione degli ambienti di vita e consigliati ausili idonei. Tutto il processo è basato sull'apprendimento continuo, all'interno del quale il paziente impara nuove strategie, per lo più di compenso, che usa per far fronte alle nuove esigenze poste dalla patologia demielinizzante. Si tratta di un processo di cambiamento attivo che interviene in ogni ambito della persona con SM, compresa l'area dei rapporti con gli altri [7-9].

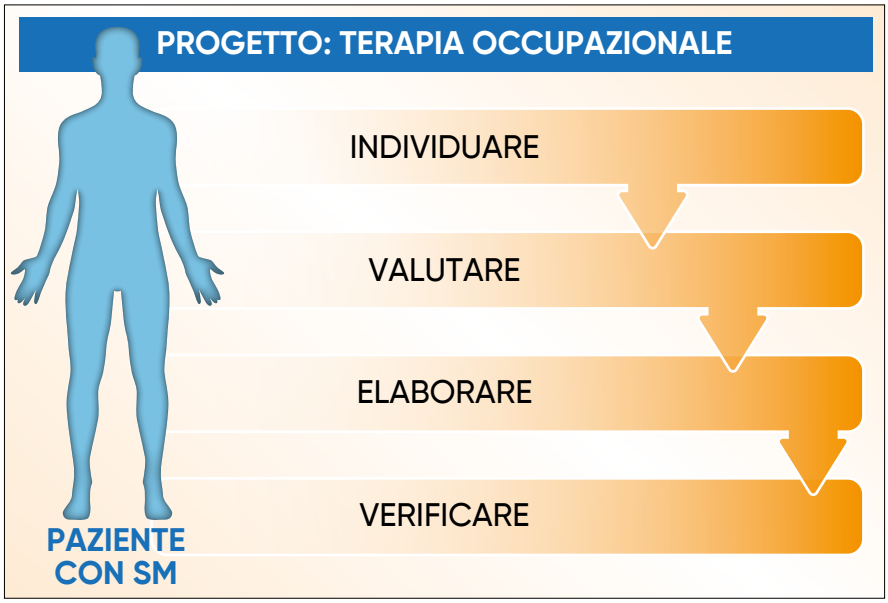


Figura 2. *Sviluppo di un progetto riabilitativo di terapia occupazionale.*

Conclusioni

La terapia occupazionale e le tecnologie assistive sono importanti per la presa in carico del paziente con SM con disabilità moderata, fondamentali per quello con disabilità grave. In un contesto come quello della SM in cui il pieno recupero psicofisico non è possibile, tenendo conto anche delle successive modificazioni che intervengono nel decorso della patologia demielinizzante, lo scopo di un processo riabilitativo è raggiungere il massimo benessere fisico, mentale e sociale, così che la persona possa integrarsi nella maniera migliore nel proprio ambiente, possa mantenere un buon livello di autonomia funzionale e un'ottimale QdV. Allo stato attuale della ricerca scientifica è necessario incrementare le conoscenze sulle prassi riabilitative e di attività fisica più efficaci, per incrementare i domini motori e cognitivi e, di conseguenza, migliorare lo stato di benessere quotidiano e la partecipazione sociale delle persone malate di SM. Entrambi devono tener conto delle caratteristiche e dei bisogni propri di ogni individuo. La riabilitazione, infatti, è un trattamento complesso, impossibile da quantificare, che può comprendere molteplici interventi e che dipende dall'interazione continua tra paziente e clinico; è un trattamento dinamico, che si evolve nel tempo, adattandosi in modo plastico alle esigenze sia fisiche che comportamentali del paziente. Per questi motivi, quindi, è difficile stabilire quale sia l'approccio più idoneo da seguire nella stesura di un piano terapeutico, come hanno messo in luce gli studiosi [10] ■

Bibliografia

1. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2015;4(4):329-33.
2. Patti F, Pappalardo A. (2010). Quality of Life in Patients Affected by Multiple Sclerosis: A Systematic Review. In: Preedy VR, Watson RR (eds). Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. Springer, New York, NY.
3. Thompson AJ. Multiple sclerosis: rehabilitation measures. Semin Neurol. 1998;18(3):397-403.
4. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11(3):328-37.
5. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Postgrad Med J. 2008;84(993):385.
6. Autori vari. Linee guida del Ministero della Sanità per le attività di riabilitazione. 7.5.1998. GU serie generale no.124, 21-50, 30.05.1998.
7. Einarsson, U. People with multiple sclerosis in Stockholm : Aspects of motor and cognitive function, activities of daily living and social/lifestyle activities. Karolinska University Press. 2006.
8. Månsson E, Lexell J. Performance of activities of daily living in multiple sclerosis. Disabil Rehabil. 2004;26(10):576-85.
9. World Federation of Occupational Therapists. World Federation of occupational therapists' position statement on telehealth. Int J Telerehabil. 2014;6(1):37-9.
10. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(11):1230-5.

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI **SULLA TERAPIA DELLA**

SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK

Leggi il QRcode del tuo store e scarica l'app sul tuo dispositivo!

Disponibile su App Store

Google play

Collegati al sito della rivista www.smilejournal.it, *oppure* scarica l'*app* e sfoglia la rivista sul tuo dispositivo!

MediMay COMMUNICATION

L'intervista a...

Dott. ***Marco Rovaris***
Responsabile del Centro Sclerosi Multipla
Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

Quando nasce il Vostro Centro per la Sclerosi Multipla?
Il Centro Sclerosi Multipla (SM) della Fondazione Don Gnocchi nacque nel 1988 su iniziativa del Prof. Carlo Lorenzo Cazzullo, che decise di trasferire nell'Istituto le sue attività cliniche e di ricerca sulla malattia, in convenzione con l'Università degli Studi di Milano. Nei primi anni le attività furono focalizzate sulla diagnosi e sull'assistenza a malati con grave disabilità e con problematiche cognitive e psichiatriche, per poi estendersi, sotto la direzione del Dott. Caputo, alla prescrizione e dispensazione delle terapie farmacologiche modificanti la malattia e alla ricerca su biomarcatori di laboratorio.
Con l'arrivo della risonanza magnetica (RM) in Istituto (2004), il Centro ha completato le risorse interne a sua disposizione per la gestione dei malati di SM.
Negli ultimi dieci anni, sotto la mia direzione, è stata rafforzata la collaborazione e l'interazione con il Dipartimento di riabilitazione dell'Istituto e la partecipazione a *network* regionali e nazionali di assistenza e ricerca.

Potrebbe descrivere l'organizzazione (in termini di differenti professionalità) del Vostro Centro?
Il Centro SM della Fondazione Don Gnocchi è situato in un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) ad indirizzo riabilitativo e la sua organizzazione è improntata alla collaborazione ed integrazione tra diverse figure professionali, allo scopo di garantire al paziente una presa in carico che risponda ai bisogni delle diverse fasi e ai decorsi della malattia. Una *équipe* di 6 neurologi presidia le attività ambulatoriali (visite e somministrazione di farmaci) e assiste i malati ricoverati nel reparto di riabilitazione intensiva, che costituisce parte integrante del Centro stesso. Ad essi si affiancano un consulente fisiatra dedicato, per la stesura dei progetti riabilitativi nei loro vari *setting* (ricovero, ambulatorio, domicilio), due infermiere esperte, un collaboratore psicoterapeuta e una neuropsicologa che funge anche da coordinatrice delle attività di ricerca.
La presa in carico del paziente può incominciare dalla diagnosi in soggetti che giungono per una prima visita neurologica dal territorio o da altri ospedali non specializzati per una valutazione di secondo livello; il percorso diagnostico viene completato internamente programmando tutti gli accertamenti in regime ambulatoriale e si conclude con una rivalutazione finale ed un *counselling* terapeutico. Nelle fasi successive il paziente, pur avendo un neurologo di riferimento, può contare su accessi ambulatoriali dedicati garantiti dall'intera *équipe* nel rispetto delle tempistiche di *follow-up* previste dalle linee di indirizzo nazionali per il monitoraggio e la dispensazione delle varie terapie. I malati che afferiscono al nostro Centro accedono, infatti, a liste di prenotazione interne che includono anche "corsie preferenziali" per visite urgenti in caso di sospetta ricaduta o di altri eventi meritevoli di valutazione tempestiva.
Le infermiere del Centro rispondono telefonicamente a richieste di informazioni, direttamente o mettendo i pazienti in contat-

to con i medici. I pazienti possono accedere a visite fisiatriche sia per presa in carico sia per continuità riabilitativa; in caso di necessità, la valutazione viene fatta collegialmente con il coinvolgimento di un neurologo. Lo psicologo è disponibile per colloqui di sostegno all'adattamento alla malattia in fasi "critiche" come la diagnosi, il cambiamento di terapia o la perdita di autonomia secondaria a grave disabilità.

Dal punto di vista della struttura (infrastrutture e apparecchiature), quali sono le risorse a disposizione del Vostro Centro?

Il Centro svolge le sue attività ambulatoriali di visite e dispensazione farmaci in due stanze dedicate, mentre all'interno del *Day Hospital* di Istituto può usufruire di un ambiente riservato con poltrone e posti letto per la somministrazione di terapie infusionali e l'addestramento/monitoraggio dei pazienti in occasione dell'inizio di un trattamento modificante il decorso della malattia. Il Centro fa parte di un'Unità Operativa ospedaliera di cui ho la responsabilità medica e che comprende un reparto di degenza con 25 posti letto accreditati per ricoveri in riabilitazione neurologica intensiva, dove i pazienti con SM possono essere curati in caso di grave disabilità o deterioramento funzionale, tale da richiedere un intervento riabilitativo complesso ed un elevato livello di assistenza. L'Istituto dispone di un laboratorio analisi interno e di un Servizio di Neurofisiologia per l'acquisizione di potenziali evocati multimodali e la registrazione poligrafica diurna e notturna. Il Servizio di Radiologia e Diagnostica per immagini è dotato di apparecchiatura RM a 1.5 Tesla per l'acquisizione di esami a scopo diagnostico e di *follow-up*/monitoraggio di risposta alla terapia; all'inizio del 2019 tale dotazione verrà arricchita da un secondo magnete ad alto campo (3 Tesla).

Il Centro offre la possibilità di effettuare in Istituto visite specialistiche cardiologiche, oculistiche, otorinolaringoiatriche e dermatologiche; sia il cardiologo che lo specialista ORL operano avendo a disposizione apparecchiature per diagnostica strumentale di loro competenza, tra cui audiometria e stabilometria. Per altre specia-

La sede del Centro Sclerosi Multipla Fondazione Don Gnocchi, Milano.

lizzazioni (infettivologica, ematologica, urologica) sono attive convenzioni con diversi ospedali milanesi, in modo da assicurare al paziente la più completa valutazione di comorbidità o problematiche non neurologiche che possano sovrapporsi e influenzare il decorso della SM o interferire con le terapie modificanti il decorso della malattia.
Il Centro SM Don Gnocchi è tra i fondatori e membri della Rete SM Lombardia, nata per valorizzare le specializzazioni di ogni struttura dedicata alla cura della malattia attiva sul territorio regionale, con l'obiettivo, in un prossimo futuro, di mettere a disposizione dei pazienti servizi integrati in un *network* di scambio e collaborazione tra i vari Istituti.

Quanti sono i pazienti afferenti al Vostro Centro e in percentuale come si distribuiscono secondo le diverse forme di SM?

I pazienti afferenti al nostro Centro sono oltre 900, di cui il 20% circa proveniente da altre Regioni italiane. Più della metà di questi pazienti presenta un decorso recidivante di malattia ed afferisce al Centro per ricevere terapie farmacologiche, ma circa un quarto è affetto da forme progressive di SM oppure è giunto ad una fase della malattia in cui l'intervento farmacologico non è indicato. A questi ultimi pazienti viene offerto un percorso di cura che mette in primo piano il monitoraggio e la gestione di sintomi e problemi secondari alla malattia stessa, oltre che un affiancamento nelle cure e nell'assistenza domiciliare per i casi con grave disabilità.

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico, quali sono le attuali possibilità per un paziente affetto da SM?

Le terapie farmacologiche modificanti il decorso della malattia attualmente a nostra disposizione sono ormai una dozzina e negli ultimi dieci anni si è assistito ad un costante aumento delle possibili alternative, che comprendono farmaci "tradizionali" (orali o iniettabili) e anticorpi monoclonali. Abbiamo imboccato la strada della personalizzazione della terapia ma, al tempo stesso, dobbiamo ancora chiarire fino in fondo alcuni aspetti come la scelta tra un approccio "induttivo" e un approccio "a scalare" o la gestione a lungo termine dei potenziali problemi derivanti da una sequenza di trattamenti, ognuno con una diversa azione sul funzionamento del sistema immunitario. La ricerca di efficacia di un trattamento ha come obiettivo ideale il raggiungimento di uno *status* di "libertà" dalla malattia (nessuna ricaduta, nessuna progressione di disabilità, nessuna lesione attiva alla RM), ma non può prescindere da una tutela della qualità di vita del paziente attraverso una valutazione dei possibili rischi ed effetti collaterali di ogni terapia. Di fatto, grazie al perfezionamento dei criteri diagnostici su cui ci basiamo, un paziente con SM recidivante può beneficiare di una terapia fin dalle primissime fasi della malattia, con un *timing* che aumenta le probabilità di successo della terapia stessa.
D'altro canto, il trattamento delle forme progressive di SM è ancora "orfano", con l'eccezione di alcuni casi di malattia primariamente progressiva in fase precoce, per i quali, in presenza di attività infiammatoria documentata alla RM, è stata recentemente approvata la terapia con ocrelizumab, anticorpo monoclonale somministrato per via infusionale ogni sei mesi. Non bisogna tuttavia dimenticare l'importanza di un approccio "olistico" alla terapia della SM, in cui i farmaci modificanti il decorso della malattia non rappresentano l'unico presidio a tutela dei pazienti, ma vanno considerati anche trattamenti sintomatici adeguati per disturbi invalidanti quali spasticità, fatica e disfunzioni urinarie, così come interventi riabilitativi personalizzati ed educazione a stili di vita che incidano positivamente sulla malattia stessa (corrette abitudini alimentari, regolare attività fisica, astensione da fumo e da abuso di alcool o sostanze stupefacenti).

Come affrontate la disabilità e la necessità di riabilitazione? Che cosa potete offrire ai pazienti in questo senso?

Facendo parte di una Fondazione e di un IRCCS dedicati alla riabilitazione, questo è per noi un tema di primo piano. I pazienti afferenti al Centro SM Don Gnocchi, grazie alla stretta collaborazione tra il Centro stesso ed i servizi di riabilitazione e di terapia occupazionale

dell'Istituto, possono accedere a diverse opzioni di trattamento: fisioterapia, logopedia, riabilitazione cognitiva, terapie fisiche, terapia occupazionale e anche riabilitazione respiratoria. Ogni progetto riabilitativo nasce dopo una valutazione degli obiettivi e delle priorità fatta da uno specialista fisiatra su richiesta del neurologo o insieme al neurologo stesso.
Il progetto può essere realizzato in un *setting* ambulatoriale o di ricovero; quest'ultimo viene scelto per situazioni di grave disabilità o alta complessità, che richiedono un intervento intensivo e multidisciplinare. Ai nostri pazienti viene anche assicurata una continuità riabilitativa nel tempo, attraverso rivalutazioni che modulano e riprogrammano gli interventi, tenendo conto dell'evoluzione della disabilità e del cambiamento dei bisogni. Tra le offerte riabilitative vorrei anche ricordare l'importanza della valutazione di ausili e adattamenti ambientali assicurata dal nostro Servizio di terapia occupazionale, che è in grado di identificare insieme al paziente soluzioni personalizzate per il superamento di limitazioni di attività e mobilità, restituendo autonomia e qualità di vita anche a persone con grave disabilità. In questo percorso i pazienti sono affiancati da fisiatri e terapisti occupazionali, a partire dalla valutazione di bisogni e attività per loro prioritari, con il coinvolgimento di familiari e *caregiver*, per arrivare all'identificazione e prescrizione di ausili che possono andare da "semplici" strumenti per la vestizione a sofisticate carrozzine per facilitare la mobilità.
Vorrei infine spendere qualche parola sulla cosiddetta riabilitazione robotica, che fa ormai parte degli approcci "routinari" da noi proponibili e consente di ottenere ottimi risultati soprattutto per quanto riguarda il recupero funzionale degli arti superiori anche nei pazienti con SM.

Membri del Centro Sclerosi Multipla Fondazione Don Gnocchi di Milano - da sinistra, Dott. Marco Fini, Dott.ssa Elisabetta Groppo, Dott.ssa Alessia D'Arma (psicologa), Dott.ssa Cristina Grosso (fisiatra), Dott. Domenico Caputo, Franca Mazzali (infermiera case manager), Dott. Marco Rovaris, Dott.ssa Laura Mendozzi, Dott.ssa Rosella Cavarretta, Dott.ssa Loredana La Mantia, Patrizia Polloni (coordinatrice infermieristica).

Negli ultimi anni c'è stata un'evoluzione importante per migliorare la qualità di vita delle persone affette da Sclerosi Multipla. Dal Vostro punto di vista, cosa possiamo aspettarci per il futuro (ricerca sulla patologia e nuove prospettive terapeutiche)?

Il tema della qualità di vita delle persone con SM deve sempre essere considerato con priorità. Nessuna terapia o intervento può prescindere dalla tutela della qualità di vita stessa, senza la quale ogni valutazione di efficacia rischia di diventare uno sterile esercizio. In quest'ottica penso che il futuro debba aprire prospettive soprattutto per le persone con SM progressiva, attraverso una ricerca che non si focalizzi esclusivamente su farmaci modificanti il decorso della malattia ma anche su altre problematiche irrisolte, tra cui quelle riguardanti la cura e la gestione di sintomi come il dolore, la fatica e la spasticità (tutti con un impatto negativo sulla qualità di vita). Tra le nuove prospettive terapeutiche, rimane viva la speranza che strategie terapeutiche rigenerative e neuroprotettive, in grado di favorire il recupero dal danno causato dalla SM e non solo impedirne l'ulteriore accumulo, possano finalmente entrare in una fase di sperimentazione clinica, come sembrano indicare alcuni recenti studi.

Per quanto riguarda la Ricerca, quali sono i progetti che vedono la partecipazione del Vostro Centro?

Il Centro SM della Fondazione

L'interno di un palestra di riabilitazione.

Don Gnocchi è impegnato sia sul fronte di *trials* terapeutici farmacologici, sia (soprattutto) su quello della ricerca riabilitativa. Siamo parte di consorzi nazionali ed internazionali, tra cui la rete italiana IRCCS di neuroscienze e neuroriabilitazione ed il *network* europeo RIMS *(Rehabilitation in Multiple Sclerosis)*.

In questo momento ricerca riabilitativa nella SM significa innanzitutto esplorazione di modalità di intervento che sfruttino tecnologie informatiche e bioingegneristiche, come la teleriabilitazione e la riabilitazione robotica.

Un importante progetto da noi avviato in collaborazione con altri Centri SM italiani, grazie ad un finanziamento della FISM, riguarda la valutazione del possibile impatto di un intervento riabilitativo "precoce" in persone con recente diagnosi di malattia e senza evidenza di limitazioni funzionali motorie.

È infatti noto che valutazioni strumentali approfondite possono rivelare compromissioni di mobilità ed equilibrio anche in persone con SM che non presentano sintomi o segni neurologici clinicamente evidenti; il nostro studio si propone di caratterizzare meglio la frequenza e le caratteristiche di queste alterazioni e di valutare se e come un intervento riabilitativo, che comprenda *in primis* educazione ad una corretta e regolare attività fisica, possa influenzare positivamente questi aspetti e modificare l'evoluzione stessa della malattia.

Vorrei infine citare un progetto *sui generis* che stiamo portando avanti da 3 anni e che abbiamo denominato "Sclerosi multipla, vela e stili di vita" (https://www.youtube.com/watch?v=nW_cAstJxFQ).

Questo progetto è basato sul presupposto di intervenire "dra-

sticamente" e radicalmente nel modificare favorevolmente gli stili di vita delle persone con SM dando loro motivazione, nuove competenze ed opportunità. Grazie al supporto dell'associazione "Acque Libere" (con sede nell'arcipelago della Maddalena), piccoli gruppi di persone con SM con problemi di mobilità limitanti la loro autonomia partecipano ad un programma che comprende scuola di vela, fisioterapia, educazione alimentare, supporto psicologico e vita in comunità per una settimana, insieme a medici, terapisti ed altri operatori.

Sottoponendo i partecipanti a controlli clinici e strumentali prima e dopo questo intervento "intensivo", ne stiamo studiando l'impatto sia sulla loro qualità di vita sia su altri indicatori di autonomia.
I risultati fin qui ottenuti hanno mostrato come il beneficio soggettivo e oggettivo sia paragonabile a quello di un ricovero riabilitativo intensivo di 3-4 settimane di durata, ma soprattutto che i partecipanti ritrovano motivazione e volontà di agire "proattivamente" nei confronti della malattia, aumentando la loro aderenza alle terapie proposte.

Quali sviluppi prevede ci possano essere, per il Vostro Centro, nel prossimo futuro?
L'acquisizione di una RM a 3 Tesla in Istituto è una grande potenzialità che apre nuove prospettive per le nostre attività, soprattutto in termini di ricerca clinica. Pur dovendo fare i conti con un contesto nazionale ed internazionale quanto mai fragile, vogliamo rimanere un punto fermo per i nostri pazienti in termini di cura e presa in carico "globale", adeguando le nostre proposte alle innovazioni terapeutiche sia farmacologiche che riabilitative attese per i prossimi anni e garantendone la sostenibilità ■

Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al *Dott.* Marco Rovaris

Social cognition e sclerosi multipla

Sabrina Realmuto
AOOR Villa Sofia-Cervello, UOC di Neurologia,
Centro di Riferimento per le Malattie Neuroimmnunologiche, Palermo

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia autoimmune del Sistema Nervoso Centrale (SNC) caratterizzata da infiammazione cronica, demielinizzazione, gliosi e perdita neuronale. È la più frequente causa di disabilità neurologica nel giovane adulto con grande impatto sulla qualità della vita. L'età di esordio è tipicamente fra i 20 e i 40 anni, con una prevalenza nel sesso femminile [1]. Molte attenzioni sono state poste sui sintomi motori e sensitivi della patologia e soltanto negli ultimi decenni si è approfondito lo studio dei *deficit* cognitivi in corso di malattia. I disturbi possono coinvolgere la sfera cognitiva con una prevalenza variabile dal 40% al 70% dei pazienti, secondo i diversi studi. Le funzioni cognitive maggiormente compromesse sono la velocità di elaborazione delle informazioni e la memoria episodica, meno frequentemente le funzioni esecutive quali la fluenza verbale e la generazione di liste di parole o anche la capacità di inibizione ed astrazione. Nonostante l'elevata frequenza, questi disturbi sono spesso sottovalutati e poco indagati nella pratica clinica. Sarebbe consigliabile procedere ad una valutazione della condizione cognitiva all'esordio della patologia tramite test di *screening* basali come il BICAMS *(Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis)* per poi potere procedere con test più approfonditi che meritano ulteriore valutazione [2]. A differenza dei numerosi studi dedicati alle funzioni esecutive e ai *deficit* mnesici nei pazienti affetti da SM, aspetti più complessi legati alla cognizione sociale sono stati finora poco esplorati. Il termine cognizione sociale si riferisce ai processi che portano gli individui a interagire con gruppi sociali complessi, arrivando a deduzioni su stati mentali (convinzioni, intenzioni, sentimenti) ed a comprendere il comportamento altrui. Un *deficit* di tale sfera cognitiva ha delle conseguenze sulla vita relazionale dell'individuo. Il termine cognizione sociale è attualmente generico e riflette una varietà di processi psicologici. Le due componenti principali sono la Teoria della Mente (*Theory of Mind*, ToM) e la Percezione delle Emozioni (PE). La ToM è la capacità di interpretare e predire gli stati mentali di altre persone. I processi che comprendono la ToM includono anche l'abilità di dirigere selettivamente la nostra attenzione, rinnovare le informazioni allontanando quelle meno utili ed interessanti e controllare risposte automatiche quando necessario. Le ricerche effettuate nell'ultima decade tramite studi di *neuroimaging* mostrano l'esistenza di una fitta rete ad ampia distribuzione che sottintende tutte le abilità di comprensione del pensiero collegate alla predizione dei comportamenti altrui.

Questa rete include il complesso formato dal solco temporale postero-superiore e le adiacenti aree di giunzione temporo-parietale, il precuneo e la corteccia prefrontale, specialmente nella sua parte mediale [3]. La percezione delle emozioni (PE) si riferisce all'empatia ovvero la capacità che permette agli individui di condividere gli stati affettivi altrui, stimolando un comportamento che favorisce la socializzazione. Per quanto riguarda la rappresentazione anatomica della PE, risulta particolarmente difficile isolare delle aree dedicate unicamente all'elaborazione delle emozioni. Numerose ricerche hanno dimostrato l'attivazione di circuiti specifici che includono la corteccia cingolata medio-anteriore,

l'area insulare anteriore, l'area motoria supplementare e l'area grigia periacqueduttale. Studi successivi hanno ampliato le aree coinvolte includendo l'area tegmentale ventrale, la corteccia prefrontale, la regione posteriore del giro del cingolo, la regione anteriore del lobo temporale e la scissura temporale superiore [4]. Processi cognitivi ed emotivi sono entrambi importanti nella costituzione della cognizione sociale, soprattutto per comprendere emozioni sociali complesse quali colpa, vergogna ed imbarazzo e stati intenzionali come sarcasmo e inganno. Una metanalisi condotta da Cotter *et al.* nel 2016 sulla cognizione sociale nella SM ha identificato 21 studi eleggibili (12 studi sulla ToM e 13 studi sul riconoscimento delle emozioni) comprendenti 722 pazienti con SM e 635 soggetti di controllo. Dalla metanalisi è emerso che *deficit* della ToM e della PE sono riscontrabili nei pazienti con SM in maniera più frequente rispetto ai soggetti di controllo. Le maggiori alterazioni sono state trovate per i compiti visivi della ToM e per il riconoscimento delle espressioni facciali per emozioni negative. Dati discordanti si sono ottenuti per quanto riguarda l'associazione fra disturbi della cognizione sociale e gli altri disturbi cognitivi. Si possono pertanto riscontrare alterazioni della cognizione sociale anche in assenza di *deficit* cognitivo [5]. Attualmente gli studi condotti sulla cognizione sociale sono pochi, *cross-sectional* e prevalentemente condotti sulle forme SM recidivanti remittenti (SM-RR) con un livello di disabilità modesto. Sarà necessario, pertanto, sviluppare studi longitudinali includendo anche dati di *neuroimaging* e su gruppi di pazienti con forma progressiva di malattia. Un'ulteriore componente della cognizione sociale dipendente almeno in parte sia dalla ToM che dall'empatia è la morale. La morale è una qualità relativa al vivere pratico, in quanto comporta una scelta consapevole tra azioni alle quali compete o si attribuisce valore diverso od opposto (giusto ed ingiusto, bene e male). Quando siamo portati a prendere una decisione che preveda un dubbio morale entrano in gioco differenti fattori tra cui considerazioni pratiche ed empatiche. I dilemmi morali sono brevi storie a volte tratte anche da episodi di cronaca che portano il soggetto testato a dover prendere decisioni in cui non esiste una risposta giusta in senso assoluto e che nella maggior parte trattano questione di vita-morte, giustizia-ingiustizia [6]. Numerosi sono i fattori che entrano in gioco in queste decisioni tra cui le credenze politiche e religiose, il nostro grado di empatia e, soprattutto, le nostre esperienze personali. I dilemmi morali sono quindi utilizzati per studiare processi psicologici che possono stare al di sotto della cognizione morale degli individui. A livello encefalico il pensiero morale non sembra avere una specifica area rispetto alle aree dedicate alla cognizione. Il nostro gruppo di studio ha recentemente pubblicato uno studio che ha esplorato la cognizione sociale ed in particolar modo la morale. Nello studio sono stati inclusi 45 pazienti con SM-RR che sono stati sottoposti ad una batteria neuropsicologica che comprendeva le versioni in italiano di BICAMS, *Cognitive Estimation Test* (CET), *Test di Stroop*, *Ekman-60 faces Test* (che esplora il riconoscimento di emozioni basali dall'espressione facciale), *Reading the Mind of Eye*, che esplora la ToM affettiva e *Story Based Empathy Test*, che esplora l'attribuzione di intenzioni ed emozioni agli altri. Ai pazienti ed a 45 soggetti di controllo appaiati per sesso, età e scolarità, è stato somministrato il test dei Dilemmi Morali. Il 24% dei pazienti con SM presentava un *deficit* del riconoscimento delle emozioni e dei processi socio-affettivi. Nel complesso, i pazienti con SM mostravano livelli di giudizio morale uguali ai soggetti di controllo. Tuttavia una più bassa accettabilità morale e coinvolgimento emotivo, in particolare per i dilemmi strumentali, caratterizzano il profilo SM [7]. Come mostrato dal nostro studio e da altri, la cognizione sociale è un argomento di grande interesse e le implicazioni nella vita quotidiana sono quanto il più possibile variegate e non tutte facili da prevedere. I pazienti affetti da SM sono individui relativamente giovani e spesso coinvolti in importanti ruoli nella loro vita, dal punto di vista lavorativo e genitoriale. L'impatto di una patologia cronica nella loro rete sociale e familiare è importante e profondo. La conservazione di questi legami richiede delle ben conservate abilità di comprensione della vita sociale ed affettiva ■

Bibliografia

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018; 391(10130):1622-1636.
2. Amato MP, Brescia Morra V, Falautano M, et al. Cognitive assessment in multiple sclerosis-an italian consensus. Neurol Sci. 2018 May 15. doi: 10.1007/s10072-018-3427-x.
3. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind-evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(4):437-55.
4. Gonzalez-Liencres C, Shamay-Tsoory SG, Brüne M. Towards a neuroscience of empathy: ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(8):1537-48.
5. Cotter J, Firth J, Enzinger C, et al. Social cognition in multiple sclerosis. A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2016;87(16):1727-1736.
6. Greene JD. The rise of moral cognition. Cognition. 2015;135:39-42.
7. Realmuto S, Dodich A, Meli R, et al. Moral cognition in Multiple Sclerosis: a neuropsychological study. Arch Clin Neuropsychol. 2018 May 30. doi: 10.1093/arclin/acy047.

Manifestazioni oftalmiche nella sclerosi multipla: *focus* sulle uveiti

Maurizio Maddestra
Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Lanciano (CH)

Introduzione

Il coinvolgimento neuro-oftalmologico nella Sclerosi Multipla (SM) è comune e spesso ne rappresenta la manifestazione iniziale. Le manifestazioni neuro-oftalmologiche possono essere suddivise in due categorie principali: quelle che influenzano il sistema sensoriale visivo e quelle che interessano il sistema motorio oculare.

Manifestazioni sensoriali visive

I disturbi della funzione sensoriale visiva sono quelli causati dal coinvolgimento del nervo ottico (neurite ottica) nelle posizioni prechiasmatica, chiasmatica e post-chiasmatica.

Neurite ottica

La neurite ottica è spesso la presentazione iniziale della SM. La forma acuta è caratterizzata clinicamente da un'improvvisa perdita della vista, di solito in un occhio ma a volte in entrambi, ed è associata a dolore o disagio intorno all'orbita ed esacerbata dal movimento oculare.

I pazienti con SM spesso descrivono la perdita visiva come vedere attraverso la "nebbia" o "occhiali sporchi"; al contrario, la perdita della visione periferica è meno ovvia e talvolta non viene riconosciuta.
Il dolore può precedere o verificarsi in concomitanza con la perdita visiva. La diminuzione dell'acuità visiva è la regola ma il grado di perdita visiva varia ampiamente. La maggior parte dei difetti del campo visivo coinvolge l'area centrale e può essere di qualsiasi tipo: scotomi centrali, difetti altitudinali, difetti emianopsici monoculari, etc. I pazienti con neurite ottica acuta unilaterale presentano invariabilmente un difetto pupillare afferente relativo nell'occhio affetto. La discromatopsia (alterazione della percezione distinta dei colori) è frequentissima e spesso di grado superiore alla perdita dell'acuità visiva ed è di tipo misto rosso-verde e blu-giallo.
Un altro sintomo comune è la diminuzione dell'intensità del colore rosso, noto come desaturazione, in cui il rosso appare arancione o marrone. La compromissione della sensibilità al contrasto si trova anch'essa in quasi tutti i pazienti con neurite ottica, in genere parallela alla gravità della perdita visiva. Il disco ottico appare normale in circa due terzi dei pazienti, il suo rigonfiamento è comunque presente nel 20-40% dei casi. Il pallore del nervo ottico si sviluppa dopo 4-6 settimane. Sia l'edema che il pallore ottico sono reperti aspecifici in quanto nessuno dei due è utile nel distinguere la natura demielinizzante del disturbo.
L'acuità visiva iniziale varia da 20/20 a nessuna percezione della luce. L'acuità spesso peggiora per diversi giorni, con un nadir tipicamente entro 1-7 giorni, seguito da un miglioramento spontaneo in diverse settimane. La maggior parte del miglioramento si verifica in genere entro 4-6 settimane, anche se ci può essere un lento miglioramento fino a un anno. Tuttavia, nonostante il buon recupero visivo che si verifica nella maggior parte dei pa-

zienti, oltre la metà presenta anomalie persistenti all'esame oftalmico, in particolare, ai test di sensibilità al contrasto. Un fenomeno interessante che si verifica nel contesto della neurite ottica é il fenomeno di Uhthoff, che consiste in una diminuzione della vista con esercizio fisico o esposizione al calore o rialzo termico e ciò può verificarsi nella fase acuta o anche dopo il recupero della perdita visiva.

La neurite ottica può assumere anche caratteristiche atipiche come severità elevata, progressione della sintomatologia anche dopo alcune settimane dall'insorgenza, assenza di dolore orbitario, tendenza allo scarso recupero, presenza di atrofia ottica dall'inizio e maggiore incidenza di scotoma non centrale; in tal caso vanno considerate ipotesi alternative come la neuromielite ottica. La neurite ottica può, inoltre, presentarsi anche con andamento cronico. Vi sono numerosi pazienti che non hanno una storia di perdita acuta della vista ma che lamentano una visione alterata in uno o entrambi gli occhi. Tali pazienti lamentano una perdita progressiva del *visus* o si lamentano di una visione offuscata o distorta, anche se l'acuità visiva è normale. A volte, la perdita visiva lentamente progressiva è il primo sintomo della SM.

Neurite ottica demielinizzante chiasmatica e post-chiasmatica

Non tutti i *deficit* visivi nei pazienti con SM sono dovuti al coinvolgimento del nervo ottico. Sebbene raramente, la demielinizzazione può interessare il chiasma ottico o i tratti retrochiasmatici causando, rispettivamente, emianopsia bitemporale o omonima. Possono anche verificarsi alterazioni visuo-spaziali secondarie all'elaborazione delle informazioni visive a livello dei lobi temporo-occipitali.

Motilità oculare nella sclerosi multipla

Le anomalie del movimento oculare sono molto comuni nella SM e riflettono le lesioni della fossa cranica posteriore. Il segno più frequentemente riscontrato è l'oftalmoplegia internucleare, a causa di una lesione del fascicolo longitudinale mediale nel ponte rostrale e nel mesencefalo caudale. Altre anomalie della motilità includono nistagmo pendolare, paralisi orizzontale dello sguardo, sindrome di Parinaud, disfunzione del riflesso vestibolo-oculare, dismetria oculare e *flutter* nonché intrusioni saccadiche. L'oftalmoplegia internucleare si verifica in circa un quarto dei pazienti con SM, potendone rappresentare anche l'evento iniziale, ed è spesso bilaterale. Il fascicolo longitudinale mediale trasporta i segnali dal nucleo abducente al nucleo oculomotore controlaterale per consentire lo sguardo orizzontale coniugato con la contrazione del retto laterale ipsilaterale e del muscolo retto mediale controlaterale. L'esame in un'oftalmoplegia internucleare unilaterale rivela un'adeguata adduzione dell'occhio omolaterale alla lesione del fascicolo longitudinale mediale e nistagmo dissociato dell'occhio di abduzione controlaterale. I pazienti con oftalmoplegia internucleare possono essere asintomatici oppure possono riferire diplopia o oscillopsia.

Diplopia

Se la visione sfocata si risolve quando un occhio viene chiuso o se il paziente vede due immagini separate, il problema interessa l'allineamento degli occhi e coinvolge i nervi oculomotori. Il terzo nervo cranico (oculomotore), quarto (trocleare) o sesto (abducente) possono essere interessati, così come una combinazione di nervi cranici o lesioni più complesse del tronco cerebrale o del cervelletto. Una lesione nel nucleo o nel fascicolo del quarto nervo cranico determina una diplopia verticale. L'occhio affetto è deviato verso l'alto, e questa deviazione peggiora quando si guarda in basso o lontano. L'inclinazione della testa verso l'occhio interessato aumenta la diplopia. La combinazione di queste caratteristi-

che (diplopia verticale che peggiora guardando da lontano e con l'inclinazione della testa verso l'occhio affetto) costituisce la manovra diagnostica di Bielschowsky.
Una lesione del ramo superiore del terzo nervo cranico si traduce in *deficit* di sovraduzione ed elevazione.
Una lesione fascicolare completa comporta una pupilla dilatata, una ptosi unilaterale e una compromissione della funzione del retto inferiore, superiore e mediale.
Una lesione che interessa il sesto nervo cranico si traduce in un *deficit* di abduzione dell'occhio colpito.

Oscillopsia
Normalmente, vengono inviati segnali costanti al cervello circa la posizione degli occhi in modo tale che, quando una persona guarda dritto o eccentricamente, il cervello possa regolarsi e mantenere gli occhi fermi fino a nuovo comando. Se i centri di controllo dello sguardo sono danneggiati, ne consegue un nistagmo, che consiste in una deriva involontaria degli occhi fuori dal bersaglio, seguita da un ritorno immediato. Questi invadenti movimenti degli occhi sono interpretati dal paziente come un movimento saltatorio dell'ambiente, chiamato oscillopsia. L'oscillopsia è estremamente fastidiosa per conseguenti problemi di lettura, deambulazione o esecuzione di compiti manuali.

L'esame visivo nella sclerosi multipla

I disturbi visivi nella SM richiedono un esame neuro-oftalmologico dei sistemi sia afferenti che efferenti.

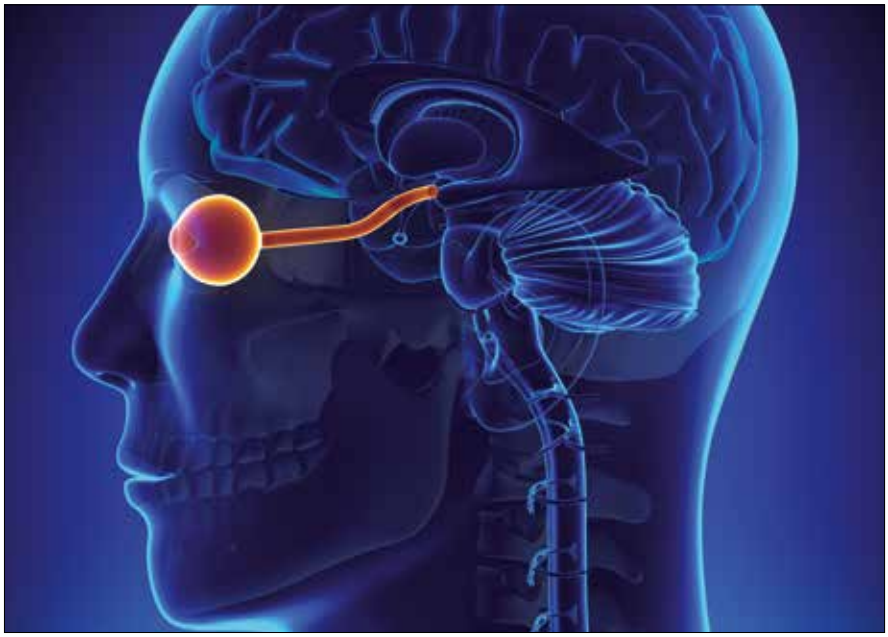
Test afferenti
L'esame del *visus* in ciascun occhio comprende la misurazione dell'acuità, della percezione del colore, dei campi visivi, nonché l'esame della pupilla e del fondo oculare. La migliore acuità visiva corretta viene testata per la visione sia da vicino che da lontano. Per testare la visione da vicino, viene presentata una scheda palmare, mentre la visione da lontano viene testata presentando più ottotipi. La sensibilità al contrasto è la capacità di distinguere le lettere scritte in varie tonalità di grigio su uno sfondo bianco.

Valutazione della visione dei colori
La visione alterata dei colori viene testata utilizzando le tavole di Ishihara: si tratta di tavole nelle quali delle immagini colorate sono circondate da alone rosso; i pazienti con discromatopsia affermano che l'alone rosso è "meno luminoso" o "meno acuto". In caso di grave discromatopsia, tutto il riconoscimento del colore è perso, con il paziente che vede solo sfumature bianche e nere.

Test del campo visivo
Il test del campo visivo, noto anche come perimetria, delinea sia la visione centrale che quella periferica. Il modo più semplice per esaminare i campi visivi è con il confronto con le dita. Esistono diversi modi per eseguire il confronto con le dita, ma è preferibile occludere un occhio e chiedere al paziente di fissare il naso dell'esaminatore. Ciascuno dei quattro quadranti del campo visivo deve essere testato facendo in modo che il paziente indichi quante dita sono presentate dall'esaminatore. Si preferisce mostrare solo una, due o cinque dita, poiché tre o quattro dita nella periferia non sono facilmente riconoscibili anche con una visione normale. Le dita in entrambi i quadranti nasali e temporali devono essere presentate in contemporanea.
I test formali del campo visivo vengono eseguiti con perimetria cinetica di Goldmann. Con la perimetria di Goldmann, una luce di intensità e dimensioni variabili viene portata all'interno da una posizione eccentrica finché non viene vista dal paziente. In questo modo, i limiti esterni della visione periferica, il punto cieco fisiologico e qualsiasi scotoma possono essere mappati. I pazienti con neurite ottica presentano classicamente uno scotoma centrale sulla perimetria di Goldmann. Le pupille vengono esaminate per dimensione e simmetria sia alla luce che alla luce fioca. Il test della torcia oscillante viene utilizzato per valutare un difetto pupillare afferente. La pupilla di un occhio con neuropatia ottica non si restringe fortemente come risposta alla luce come nell'occhio non affetto.
Pertanto, quando una fonte di luce passa avanti e indietro tra gli occhi, risulta una dilatazione relativa di una pupilla colpita. Se entrambi gli occhi sono stati ugualmente influenzati dalla neurite ottica, tuttavia, può non evidenziarsi un difetto pupillare afferente, dal momento in cui entrambi gli occhi reagiscano lentamente alla luce.

Valutazione del fondo oculare
L'oftalmoscopio è lo strumento che viene utilizzato per visualizzare il polo posteriore dell'occhio. Un fondo normale mostra un disco ottico roseo con bordi netti e un robusto strato di fibre nervose retiniche nonché un volume maculare idoneo. Nella SM, varie alterazioni si possono evidenziare all'esame del fondo. Durante un attacco acuto di neurite ottica, c'è una probabilità del 35% circa che il disco ottico sia

edematoso (si parla di papillite, contrariamente alla neurite ottica senza edema, chiamata neurite ottica retrobulbare). La durata dell'edema del disco ottico non è lunga, e in poche settimane, indipendentemente dal trattamento, può verificarsi uno dei due scenari: se la neurite ottica non determina una distruzione assonale significativa, l'aspetto del disco ritorna alla linea di base; in alternativa, se l'infiammazione causa la perdita assonale, l'edema del disco viene sostituito dall'atrofia ottica. Un disco atrofico appare pallido e giallo, perdendo la sua tonalità rosata.



Test efferenti

Il test dei movimenti oculari cerca di evidenziare movimenti oculari ridotti o eccessivi. Gravi gradi di strabismo possono essere rilevati mediante ispezione diretta; per gradi minori si può utilizzare il test di copertura alternato o il test con asta rossa di Maddox. Nel test di copertura alternato, il paziente fissa un bersaglio distante. Con il test di Maddox, un filtro rosso viene posizionato su un occhio, e viene presentato un piccolo obiettivo a luce bianca e percepito dal paziente come un bersaglio bianco e un bersaglio rosso, a causa della presenza del filtro rosso. I prismi vengono posizionati davanti a un occhio fino a quando i due obiettivi si allineano e le misurazioni vengono registrate per mappare il *deficit*.

I test efferenti includono la verifica del riflesso vestibolo-oculare (testato più facilmente al letto utilizzando il test impulso-testa: una piccola ma rapida rotazione della testa è evocata dall'esaminatore mentre il paziente visualizza un obiettivo fisso lontano; una risposta vestibolare inadeguata è evidenziata da una saccade correttiva alla fine della rotazione della testa) e l'osservazione dei movimenti oculari intrusivi.

Il movimento ritmico degli occhi che penalizza la fissazione è chiamato nistagmo. Se una fase rapida riporta l'occhio sul bersaglio, viene chiamato *jerk*. Il nistagmo pendolare si verifica quando un movimento uguale nella direzione opposta riporta l'occhio indietro alla sua posizione primaria. Le lesioni che causano il nistagmo si verificano nel tronco cerebrale o cervelletto.

Dopo aver eseguito questi test della funzione visiva, il passo successivo è quello di esaminare direttamente l'occhio per escludere processi patologici come cataratta, glaucoma, distacco di retina, degenerazione maculare e, soprattutto, le uveiti.

L'uveite può essere associata a una varietà di malattie tra cui sindromi oculari, malattie sistemiche immuno-mediate, infezioni (sifilide, tubercolosi, malattia di Lyme), tumori maligni nonché malattie neurologiche. Circa l'8% dei pazienti con uveite ha una malattia neurologica causalmente correlata.

Le malattie in cui l'uveite e la patologia neurologica sono più frequentemente associate sono la malattia Vogt-Koyanagi-Harada (malattia infiammatoria autoimmune multisistemica con manifestazioni oftalmiche, uditive, dermatologiche e neurologiche; l'uveite si presenta solitamente come uveite anteriore non granulomatosa e le manifestazioni neurologiche sono prevalentemente meningismo, cefalea e *tinnitus*), il linfoma primario del SNC, le infezioni da *herpes-virus* e la sclerosi multipla.

L'uveite descrive un gruppo di disturbi infiammatori intraoculari. L'uvea comprende l'iride, il corpo ciliare e la coroide. L'uveite può interessare anche altri tessuti dell'occhio, compresa la retina, il vitreo e il nervo ottico. L'uveite, pertanto, può essere classificata in anteriore, intermedia, posteriore (si parla di panuveite in caso di interessamento complessivo dell'occhio) in relazione al sito anatomico predominante dell'infiammazione. L'uveite può essere ulteriormente distinta in granulomatosa o non granulomatosa.

L'uveite anteriore acuta si presenta tipicamente con visione sfocata,

occhio rosso e doloroso, fotofobico, sebbene i pazienti possano non avere tutti questi sintomi all'inizio di un attacco. L'iniezione congiuntivale nell'uveite anteriore acuta inizia ed è più intensa attorno al bordo della cornea. In un occhio con uveite, la pupilla può essere più piccola di quella non affetta, poiché l'infiammazione può scatenare lo spasmo muscolare dello sfintere dell'iride. In alternativa, la pupilla può essere distorta da sinechie posteriori, dove l'iride aderisce alla lente. Il dolore è generalmente descritto come profondo, pulsante e viene riferito alla regione della tempia o periorbitale. Il dolore può essere più intenso se associato ad un aumento della pressione intraoculare. La presenza di cellule nella camera anteriore, visibile tramite l'effetto Tyndall, è diagnostica. Se le cellule sono sufficientemente dense, si può formare l'ipopion che è una raccolta di cellule infiammatorie accumulate inferiormente nella camera anteriore.
L'uveite intermedia (o pars-planite) è definita dall'infiammazione intraoculare principalmente focalizzata al vitreo e alla retina periferica. Le caratteristiche cliniche sono l'infiammazione cellulare del vitreo e dei vasi retinici periferici con formazione di essudati a "palla di neve". I sintomi, in genere, sono scarsi come miodesopsie e lieve annebbiamento del *visus*. La ragione più comune per la perdita dell'acuità visiva è l'edema maculare cistoide.
Altre complicanze facilmente osservabili sono la cataratta, la formazione di membrane epiretiniche neovascolarizzate, la neurite ottica e il glaucoma.
L'uveite posteriore, in sostanza una retino-coroidite, differenziabile in focale, disseminata o diffusa, si presenta con calo del *visus* spesso indolore, fotofobia, miodesopsie e scotomi. Obiettivamente si possono rilevare alterazioni vitreali, edema retinico con emorragie e perivasculite nella sede del focolaio.
La diagnosi di uveite è, in genere, confermata dall'esame con la lampada a fessura. Nei pazienti con SM, a seconda degli studi, la frequenza di uveite varia ampiamente, dallo 0,4% al 26,9%. Recenti revisioni hanno valutato la frequenza e gli aspetti clinici dell'uveite nei pazienti con sclerosi multipla. Attualmente, la frequenza di uveite tra i pazienti affetti da SM si colloca tra l'1-2%.
L'età media all'esordio dell'uveite è di circa 30 anni, con *range* tra i 20 e 50 anni. L'uveite precede i sintomi neurologici nel 40-50% dei pazienti, mentre nel 18-20% dei casi i sintomi neurologici e oculari si sviluppano in contemporanea. L'uveite può avere una durata molto variabile, compresa tra 1 e 28 anni (media: 10-11 anni).
Il sottotipo di uveite che è più comunemente associato con la SM è l'uveite intermedia (chiamata anche pars-planite) e tende ad avere caratteristiche granulomatose (50-60%). La prevalenza di pars-planite nella SM è circa dieci volte maggiore che nella popolazione generale. Inoltre, chi manifesta una pars-planite ha il 15-20% di possibilità di sviluppare la SM entro cinque anni. Non infrequente, comunque, è il riscontro di uveite anteriore isolata (20-25% dei casi) così come di panuveite. Nella netta maggioranza dei casi l'uveite è bilaterale e il decorso è prevalentemente cronico (più di 3 mesi).

Conclusioni

L'associazione tra SM e uveite si riscontra nell'1-2% dei casi, che sebbene bassa, è molto più alta rispetto alla popolazione generale. I pazienti con uveite associata alla SM sono di solito giovani adulti caucasici, prevalentemente di sesso femminile e, in genere, l'insorgenza di uveite precede la diagnosi di SM o è concomitante. Pertanto, va sospettata una SM se l'uveite colpisce una giovane donna, specie se in forma di pars-planite e con rappresentazione bilaterale.
È importante sottolineare, inoltre, che siccome vari casi di uveite si verificano prima della diagnosi di SM, in questi pazienti bisogna essere particolarmente attenti se si intende intraprendere una terapia biologica con inibitori del TNF-α, poiché può aumentare il rischio di sviluppare una malattia demielinizzante ■

Letture consigliate

- Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Curr Opin Ophthalmol. 2005;16(5):315-20.
- Foster CS, Vitale AT, Eds. Diagnosis and Treatment of Uveitis. Philadelphia: W B Saunders; 2002.
- Gordon LK. Uveitis and neurological diseases. Br J Ophthalmol. 2004; 88(12):1483-4.
- Graves j, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. Clin Ophthalmol. 2010;4:1409-22.
- Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. J Neuroophthalmol. 2017;37(3):332-40.
- Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. Br J Ophthalmol. 2004;88(12):1498-9.

Rebif®
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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.
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.
Eccipiente 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 demielinizzante 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 demielinizzante
La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizzante 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 piastriniche, 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 piastrine 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 asettiche;
- 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 riaumentata 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 membrano 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'eventuale 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.
E' stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta 1a (beta 2 microglobulina e neopterina). 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.

	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), pancitopenia*	
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*		Ipertensione 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 muscoloschele-trico 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*	

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiri, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif (interferone beta 1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif.

Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2 5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili.

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es., attività 2' 5' OAS, neopterina e beta 2 microglobulina) sono indotti dall'interferone beta 1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24 48 ore per neopterina, beta 2 microglobulina e 2' 5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla.

I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale.

Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco.

I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw* (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporziona-le secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001

* tiw – tre volte alla settimana

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3 12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0 5,0 all'ingresso nello studio.

La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3 6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%.

Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta 1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{tau} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif.

È stato condotto uno studio di tossicità embrio-fetale nelle scimmie che ha mostrato l'assenza di effetti sulla riproduzione.

Sulla base di osservazioni con altri interferoni alfa e beta non si può escludere un aumentato rischio di aborto.

Non sono attualmente disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C 8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C 8°C).

Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preriempita è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. E' possibile che non tutti i dispositivi iniettore siano disponibili.

Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/009
EU/1/98/063/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998
Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

Rebif 44 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Classe A Nota 65 – RR
4 cartucce preriempite da 1,5 mL

Prezzo al pubblico vigente Euro 1530,83

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:
http://www.ema.europa.eu.

Numero Verde
800-44.44.22
Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica
Device
Assistenza
Informazioni
e consigli
REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente
Servizi
Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NONNI/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

REBIF
È L'ESPERIENZA CHE SA DISTINGUERSI.[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 in AIFA in data 20/09/2018 - Codice materiale: IT/REB/0318/0006a

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.