

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4
SUPPLEMENTO
N. 4 - 2020

Impatto psicologico del COVID-19 nei pazienti
con sclerosi multipla

Ferdinando Maggio

98

Sclerosi multipla e gravidanza:
un nuovo approccio terapeutico

Rocco Totaro

103

Fattori di rischio cardiovascolare ed *impairment*
cognitivo nella sclerosi multipla

Vincenzo Brescia Morra

107

Rivoluzione terapeutica per la
neuromielite ottica: meccanismo d'azione, efficacia e
sicurezza dei farmaci biologici

Laura Cacciaguerra

110

La comunicazione digitale ai tempi del Coronavirus

Elena Zaniolo

114

!RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

118



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).



APP

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it
TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4 - SUPPLEMENTO N. 4 - 2020

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

Industria Grafica Umbra S.r.l.

Via Umbria, 148/7 - 06059 Todi (PG)

Finito di stampare nel mese di novembre 2020

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.

Indice

Impatto psicologico del COVID-19 nei pazienti con sclerosi multipla

Ferdinando Maggio

98

Sclerosi multipla e gravidanza: un nuovo approccio terapeutico

Rocco Totaro

103

Fattori di rischio cardiovascolare ed *impairment* cognitivo nella sclerosi multipla

Vincenzo Brescia Morra

107

Rivoluzione terapeutica per la neuromielite ottica: meccanismo d'azione, efficacia e sicurezza dei farmaci biologici

Laura Cacciaguerra

110

La comunicazione digitale ai tempi del Coronavirus

Elena Zaniolo

114

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

118

Impatto psicologico del COVID-19 nei pazienti con sclerosi multipla

Ferdinando Maggio

Direttore Responsabile SMile

Introduzione

La malattia da Coronavirus (COVID-19) è stata dichiarata pandemia l'11 marzo 2020 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'emergenza sanitaria che ne è conseguita ha avuto un enorme impatto psicologico e sociale nella popolazione generale, rappresentando un fattore di stress a più livelli, compresi quello fisico, emotivo, sociale e cognitivo.

L'impatto drammatico della pandemia in atto sulla salute mentale della popolazione italiana è stato dimostrato in uno studio condotto dal gruppo di ricerca *ReMind the Body* coordinato dal Prof. Lorys Castelli del Dipartimento di Psicologia dell'Università di Torino tra il 19 marzo e il 5 aprile 2020. Il lavoro, pubblicato sulla rivista *The Canadian Journal of Psychiatry* ha messo in luce non solo un'elevata percentuale di individui che presentano sintomi di ansia e depressione clinicamente rilevanti, rispettivamente 69% e 31%, ma anche un'elevata prevalenza di sintomi da stress post-traumatico che tendono ad aggravarsi nel tempo

e che possono sfociare in veri e propri disturbi da stress post-traumatico. Inoltre, la necessità di rimanere in quarantena ha provocato alti livelli di rabbia, confusione, ansia e stress. Una recente revisione sistematica e una meta-analisi hanno riportato prevalenze del 32% di ansia e del 34% di depressione nella popolazione generale, con tassi più elevati nelle donne e negli individui che hanno riportato sintomi coerenti con COVID-19 e scarsa percezione di salute.

In particolare, diversi studi hanno indagato le molteplici reazioni psicologiche associate all'esperienza della quarantena vissuta durante la pandemia da COVID-19.

Ansia, senso di solitudine, privazione di sonno, rabbia, stress e preoccupazioni per la salute di sé e dei membri della propria famiglia sono stati i sentimenti più frequentemente percepiti nella popolazione generale. In particolare, il personale dell'ospedale che ha dovuto affrontare la quarantena a seguito di un eventuale contatto con casi sospetti di COVID-19, ha pre-

sentato una maggiore prevalenza di disturbo da stress acuto.

Se, pertanto, è stato riconosciuto che il COVID-19 ha avuto un impatto negativo sulla salute e sul benessere della popolazione generale determinando elevati livelli di stress, è stato ampiamente dimostrato che i pazienti affetti da malattie croniche come la Sclerosi Multipla (SM) sembrano risentire maggiormente sul piano psico-fisico in caso di calamità naturali e crisi. Nelle persone affette da SM, alti livelli di stress psico-fisico possono contribuire a peggioramenti clinici nel tempo, influenzando il rischio di recidiva di malattia. D'altra parte, in tali individui, il deterioramento psicologico e delle funzioni cognitive insieme a numerosi altri fattori quali l'impatto psicologico correlato ai continui aggiornamenti circa la morbilità e i tassi di mortalità dell'infezione da COVID-19, l'isolamento sociale e il senso di solitudine, l'accesso ridotto a tutti i servizi compresi i servizi sanitari e le visite cliniche, la riduzione dei servizi di trasporto pubblico, le

difficoltà nella gestione delle terapie farmacologiche e fisiche, hanno profondamente influenzato lo status di benessere psico-fisico di questo tipo di pazienti.

La gestione terapeutica della malattia ha rappresentato un ulteriore elemento di preoccupazione tra i pazienti affetti da SM. È noto, infatti, che la terapia di prevenzione delle ricadute e della progressione di malattia nella SM è costituita da farmaci ad azione immunosoppressiva o immunomodulante associati a un maggiore rischio di infezioni virali e, potenzialmente, a un decorso clinico più severo di malattia da COVID-19. A questo si aggiunge che i pazienti affetti da SM hanno una maggiore suscettibilità ad andare incontro a manifestazioni neuropsichiatriche della malattia da COVID-19. La presenza di una malattia cronica preesistente è associata a un aumento del disagio psichiatrico dovuto alla diffusione del COVID-19, in particolare ad un incremento dei livelli di stress, nonché di un peggioramento dei sintomi legati ad ansia e depressione. I dati ottenuti da studi condotti all'inizio dell'epidemia di COVID-19 in Cina sembrerebbero confermare questa ipotesi. La paura dell'ignoto e l'incertezza riguardante l'evoluzione clinica della propria malattia hanno determinato un aumento dei livelli di stress, ansia e depressione. Allo stesso modo, in un altro studio, Zandifar *et al.* hanno evidenziato come l'imprevedibilità, l'incertezza della condizione clinica associata a COVID-19 e il grado di severità della malattia possono avere un ruolo nello sviluppo della sintomatologia psichiatrica nei pazienti affetti da SM.

Il *Remote Assessment of Disease and Recapse in Central Nervous System Disorders* (RADAR-CNS) è un progetto finalizzato al monitoraggio dei distur-



bi depressivi maggiori, dell'epilessia e della SM utilizzando dispositivi indossabili e tecnologia *smartphone*. Attraverso il monitoraggio da remoto dei pazienti con SM in Italia, Spagna e Danimarca, lo studio recentemente pubblicato sulla rivista *Neurological Sciences* ha valutato la prevalenza e l'impatto dell'attuale pandemia nei pazienti con SM in tutta Europa. In questo studio sono stati inclusi 399 pazienti affetti da SM (età media 43,9 anni, 60,7% femmine) con 87/399 pazienti (21,8%) che hanno riportato sintomi principali suggestivi di COVID-19. Cambiamenti nelle attività quotidiane a causa del COVID-19 sono stati segnalati da 344 pazienti (86%): 148 (37%) hanno iniziato a lavorare da casa, 66 (17%) si sono presi cura dei bambini e quattro (1%) si sono presi cura di un parente malato. Non sono stati segnalati *hobbies* o attività sociali all'aperto per 228 pazienti (57%), mentre il tempo medio giornaliero trascorso all'aperto è stato di 1,8 ore. Per quanto riguarda i disturbi legati alla sfera emotiva, 132 pazienti (33%) hanno dichiarato di essere molto preoccupati per la pandemia, 233 (58%) moderatamente preoccupati e 32 (8%) non interessati.

In una delle più recenti ricerche pubblicate, è stato valutato l'impatto neuropsicologico della pandemia di COVID-19 nei pazienti affetti da SM con lo scopo di individuare i fattori possibilmente associati all'insorgenza di elevati livelli di stress psicofisico. In questa ricerca sono stati impiegati diversi strumenti di valutazione utilizzati nella pratica clinica, tra cui *Beck Depression Inventory* (BDI), *Beck Anxiety Inventory* (BAI), *Fatigue Impact Scale* (FIS), *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL -54), somministrati in modo prospettico sia durante le fasi iniziali, sia durante le fasi di picco dell'epidemia di COVID-19. I vari questionari sono stati somministrati realizzando una *survey online* a cui i singoli pazienti partecipavano collegandosi a una piattaforma *web* e un codice QR.

I risultati di questo studio hanno confermato che i pazienti con SM presentavano livelli aumentati di depressione e stanchezza mentale e riduzione della qualità della vita durante la pandemia di COVID-19.

In Italia, il gruppo di ricerca guidato dal Prof. Antonio Gallo dell'Università "L. Vanvitelli" di Napoli ha re-

centemente pubblicato sulla rivista *Journal of Neurology* i risultati di uno studio sui cambiamenti dello stile di vita e dei livelli di ansia, depressione e qualità della vita in una popolazione italiana affetta da SM-RR durante il *lockdown* dovuto alla pandemia.

Come già precedentemente dimostrato, durante il *lockdown* diversi pazienti hanno cambiato in modo significativo le loro abitudini sociali e di stile di vita, lamentando specifiche difficoltà nella gestione della loro vita quotidiana. Più della metà dei pazienti ha dovuto modificare le proprie abitudini lavorative smettendo di lavorare o attivando modalità di *smart-working*, mentre solo il 10,5% dei soggetti ha continuato a lavorare con le stesse modalità precedenti il *lockdown*.

Tuttavia, nonostante il rigido blocco delle attività dovuto alla pandemia e alla paura di ammalarsi, tale studio non ha evidenziato un aumento significativo di ansia e depressione così come una riduzione della qualità della vita nella popolazione in studio.

Al contrario, è stato rilevato un miglioramento su alcuni *items* specifici delle scale di valutazione della qualità della vita, tra cui quelli inerenti alla sfera sessuale, che potrebbero essere interpretati anche come iniziali segni di resilienza. Sebbene questi ultimi risultati sembrino in contrasto con una recente indagine italiana condotta sulla popolazione generale con fascia di età tra i 18 e i 90 anni, che ha riportato un elevato disagio psicologico durante il *lockdown*, va sottolineato che lo studio di Gallo *et al.* è stato condotto in Campania, una regione italiana che nella prima fase della pandemia è stata colpita in maniera meno significativa rispetto alle regioni settentrionali ed è possibile che questo possa aver contribuito al minore impatto della pandemia sul-

lo *status* psicofisico di questi pazienti. Un elemento talvolta poco attenzionato in letteratura è rappresentato dal ruolo assunto da coloro che si prendono quotidianamente cura dei pazienti con SM, che siano coniugi, genitori, fratelli/sorelle e altre figure nell'ambito familiare e non. Uno studio recente ha indagato i livelli di ansia e stress su una popolazione di pazienti con SM egiziani e sui loro *caregivers*. Sebbene depressione e ansia siano stati riscontrati, rispettivamente, nel 47% e nel 33% dei *caregivers*, tali percentuali erano paragonabili a quelle della popolazione non SM. È inoltre emerso che i livelli di ansia percepiti dai pazienti con SM sembrerebbero non essere tali da influenzare l'impegno del singolo paziente a rispettare le misure di prevenzione del contagio durante la pandemia rispetto alla popolazione non-SM. In termini di decorso clinico, è noto che le forme progressive di SM presentano prognosi a lungo termine peggiore rispetto alle forme recidivanti remittenti, conseguente alle ridotte opzioni terapeutiche in atto disponibili e alle comorbidità che spesso si associano durante il decorso della malattia. Pertanto, sembra logico pensare che i sintomi neuropsichiatrici come ansia e depressione siano più frequenti e severi nelle forme di malattia in cui il deficit neurologico è progressivo.

Una recente ricerca condotta su più Centri SM dal *CogEx Research Team* e pubblicata sulla rivista *Journal of Neurology* ha indagato la presenza di ansia e depressione e valutato la qualità di vita nei pazienti affetti da SM progressiva durante la pandemia COVID-19. In questo studio, non sono state osservate modifiche statisticamente significative nella sintomatologia percepita dai pazienti al basale rispetto al *follow-up* condotto duran-

te il periodo di *lockdown*. Un dato interessante emerso da questi risultati è stato che sebbene la maggior parte dei partecipanti abbia riferito che la pandemia ha influenzato il proprio stato di benessere psicologico, i questionari specifici utilizzati (PROs, *Patients Reported Outcomes*) non hanno evidenziato cambiamenti sostanziali per ciò che riguarda i sintomi di depressione e ansia e il livello di qualità della vita. Gli Autori hanno riportato, infatti, che la maggioranza del campione ha riferito di essersi impegnato in attività sia cognitive sia fisiche durante il *lockdown*. È possibile, quindi, che l'instaurarsi di specifiche strategie di adattamento alle condizioni di blocco delle normali attività lavorative abbia contribuito a un minore impatto della pandemia sullo sviluppo della sintomatologia psichiatrica. Sebbene tali risultati sembrino in contrasto con i dati dei primi studi condotti all'inizio della pandemia, è possibile ipotizzare che gli individui con SM progressiva affrontino i sentimenti di ansia, depressione e incertezza per il futuro già dal momento della diagnosi e quindi siano più preparati rispetto alla popolazione generale nell'affrontare questa nuova condizione di disagio.

In Italia, dal 4 maggio 2020, grazie a un maggior contenimento dei contagi, il governo ha consentito un graduale ritorno alle normali attività lavorative e sociali. Uno studio italiano recentemente pubblicato ha indagato come i pazienti con SM-RR hanno affrontato il ritorno alla normale attività lavorativa. In questa ricerca condotta dal Centro Sclerosi Multipla dell'Università di Catania, i pazienti con SM-RR che ritornavano alle loro normali attività lavorative sono stati invitati a rispondere a un'intervista telefonica durante la quale sono stati somministrati diversi que-

stionari specifici, tra cui la *Short-Screening per DSM IV (SSS-DSM-IV)*, la *Depression, Anxiety, Stress Scale-21 (DASS-21)* e l'indice di gravità dell'insonnia (ISI). Secondo questo studio, il ritorno alle normali attività è percepito dai pazienti SM come un rischio, talvolta assumendo le caratteristiche di un evento traumatico e causando un senso di impotenza e inadeguatezza. Secondo gli Autori, all'accrescersi di questi sentimenti di timore verso il ritorno alla normalità lavorativa potrebbe aver contribuito la percezione di un maggior rischio di infezione da COVID-19 a seguito delle terapie specifiche per la cura della SM. La terapia della SM-RR è difatti cambiata drasticamente negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di terapie modificanti il decorso della malattia con maggiore efficacia e con un ampio spettro di azione sul sistema immunitario.

A questo potrebbe inoltre aggiungersi la perdita del supporto sociale che si è verificata durante il *lockdown*, conseguente alla sospensione delle terapie fisiche riabilitative e delle terapie di gruppo.

I risultati degli studi sopra riportati sembrano indicare che i pazienti con SM potrebbero essere più abituati a convivere con livelli più elevati di ansia e depressione rispetto alle persone sane, mostrando una maggiore resilienza agli eventi esterni che riguardano la popolazione generale. In psicologia, il termine "resilienza" fa riferimento alla *"capacità di fare fronte in maniera positiva ad eventi traumatici, di riorganizzare positivamente la propria vita dinanzi alle difficoltà, di ricostruirsi restando sensibili alle opportunità positive che la vita offre, senza alienare la propria identità"*.

La capacità di essere resilienti è quindi una facoltà acquisita, costruita e mantenuta nel corso della vita, a partire da esperienze precoci e precoci eventi morbosi, proseguendo poi tramite le esperienze e le pratiche attuali.

In particolare, i pazienti con SM sembrano in grado di rispondere a quelle condizioni che determinano aumento dei livelli di stress usando specifiche strategie di *coping*, talvolta non sempre efficaci ma che possono essere corrette dall'intervento di figure spe-

cialistiche. Diversi studi hanno infatti dimostrato che le persone con SM si adattano alle sfide della vita e della loro malattia e che diversi gradi di adattamento possono essere ottenuti attraverso misure di supporto specifiche.

Inoltre, secondo alcuni Autori, i pazienti con SM sono in grado cambiare le proprie risposte a determinati stimoli ambientali più o meno favorevoli. La capacità di cambiare non è solo fondamentale per garantire il benessere psicofisico di fronte a un eventuale peggioramento nella propria condizione generale, ma rappresenta un elemento da valutare al fine di stimare l'impatto che possono avere specifici interventi di tipo farmacologico e non sulla condizione psicofisica di base. Questo adattamento della risposta rispetto a una condizione meno favorevole è strettamente correlato al concetto di "riserva cognitiva", ovvero quell'insieme di fattori, come la scolarità o il coinvolgimento in attività cognitivamente stimolanti, che sono in grado di modulare l'impatto negativo di un'eventuale patologia cerebrale sulla funzionalità cognitiva.

Tra i vari fattori che contribuiscono all'arricchimento della riserva cognitiva, l'altruismo sembra svolgere un ruolo particolarmente rilevante nel contesto della pandemia di COVID-19. Si è ipotizzato che, anche tra gli individui con SM, comportamenti altruistici consentano di distogliere l'attenzione dalle preoccupazioni personali ad aspetti di interesse sociale e quindi possano portare ad una maggiore consapevolezza e, persino, a una condizione di gratitudine nei confronti delle sfide e delle esperienze di vita. Più in generale, abbiamo assistito, nel corso della pandemia, all'emergere di diverse modalità di aiuto del prossimo, incluso portare cibo o



medicines ad altri a maggior rischio di se stessi, donare sangue o denaro, aiutare gli altri con assistenza all'infanzia e raggiungere altri per fornire amicizia e/o supporto emotivo. In un mondo in cui il distanziamento sociale è imposto per una durata ancora oggi sconosciuta, questi comportamenti altruistici specifici sembrano essere in grado di migliorare i livelli di resilienza non solo nella popolazione di pazienti SM, ma anche in quella generale.

In conclusione, i risultati degli studi sopra riportati possono fornire le basi scientifiche per la realizzazione di programmi specifici di sostegno e lo

sviluppo di strategie di supporto psicologico anche a distanza dei pazienti e delle loro famiglie, in particolare nelle aree più gravemente colpite dalla pandemia. È noto, infatti, che interventi psicologici mirati, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale, gli interventi basati sul miglioramento di consapevolezza della malattia, protocolli di gestione dello stress e *training* autogeno, possono migliorare i livelli di depressione, stress, fatica, dolore e qualità del sonno.

Pertanto, con l'obiettivo di far fronte alle esigenze più urgenti dei pazienti con SM durante questa pandemia, l'Associazione Italiana Sclerosi Mul-

tipla (AISM), la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) e il Gruppo di Studio sulla Sclerosi Multipla della Società Italiana di Neurologia hanno istituito un programma per supportare i pazienti affetti da SM durante la pandemia da COVID-19. Al giorno d'oggi, la realizzazione di interventi di sostegno psicologico specificatamente disegnati sulla base delle conoscenze finora acquisite assume i caratteri di maggiore urgenza in considerazione della nuova ondata di contagi che sta investendo l'Italia e che potrebbe mettere nuovamente alla prova le risorse psicofisiche della popolazione dei pazienti con SM ■

Lecture consigliate

- Brown SL, Nesse RM, Vinokur AD, Smith DM. Providing social support may be more beneficial than receiving it: results from a prospective study of mortality. *Psychol Sci.* 2003;14(4):320-7.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- Chiaravalloti ND, Amato MP, Bricchetto G, et al; CogEx Research Team. The emotional impact of the COVID-19 pandemic on individuals with progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2020 Aug 19:1-10.
- Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, et al; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)#. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A.* 2020;97(4):340-3.
- Dalla Costa G, Leocani L, Montalban X, et al; RADAR-CNS consortium. Real-time assessment of COVID-19 prevalence among multiple sclerosis patients: a multicenter European study. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1647-50.
- Demir CF, Bilek F, Balgetir F. Neuropsychiatric changes during the COVID-19 pandemic in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(9):570-5.
- Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184-91.
- Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e00399-20.
- Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2013;20(8):1153-60.
- Schwartz CE, Quaranto B, Bode R, Finkelstein JA, Glazer PA, Sprangers MA. Doing Good, Feeling Good, and Having More: Resources Mediate the Health Benefits of Altruism Differently for Males and Females with Lumbar Spine Disorders. *Applied Research Quality Life.* 2012;7(3):263-79.
- Sepúlveda CS, García CC, Damonte EB. Antiviral activity of A771726, the active metabolite of leflunomide, against Junin virus. *J Med Virol.* 2018;90(5):819-27.
- Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(4):281-2.
- Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:101990.
- Zanghi A, D'Amico E, Luca M, et al. Mental health status of relapsing-remitting multiple sclerosis Italian patients returning to work soon after the easing of lockdown during COVID-19 pandemic: a monocentric experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102561.

Sclerosi multipla e gravidanza: un nuovo approccio terapeutico

Rocco Totaro

Centro Malattie Demyelinizzanti, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa cronica a genesi autoimmunitaria che può determinare disabilità fisica e cognitiva, riduzione della qualità di vita e costi significativi per le famiglie e la società⁽¹⁻⁴⁾. La SM è la malattia neurologica più comune tra i giovani adulti, con il picco di incidenza tra i 20 e 40 anni. Le donne sono più frequentemente colpite rispetto agli uomini con un rapporto di 3:1 e, di conseguenza, la SM può avere un impatto sugli anni riproduttivi di una donna^(5,6).

Le terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) e altri farmaci sono ampiamente utilizzati dalle donne in età fertile. Pertanto, le donne con SM che scelgono di avere una gravidanza, sperimentano una gravidanza non pianificata o scelgono di allattare i loro bambini devono considerare i benefici e i rischi della terapia per la SM. L'impatto della gravidanza sulla SM è stato valutato in vari studi tra cui il primo ed ampio studio prospettivi-

co PRIMs. Le donne in gravidanza con SM, in genere, hanno una graduale riduzione del tasso di recidiva durante il periodo prenatale, con una riduzione di circa il 70% del tasso di ricaduta durante il terzo trimestre rispetto all'anno precedente la gravidanza⁽⁷⁾. Al contrario, il tasso di recidiva aumenta fino al 30% nel periodo *post-partum*^(8,9).

I risultati di una meta-analisi che ha valutato 1.221 gravidanze in donne con SM ha mostrato una significativa diminuzione del tasso di recidiva durante la gravidanza (0,18 vs 0,44 prima della gravidanza, $p < 0,0001$)⁽¹⁰⁾. La base fisiopatologica che spiega la riduzione del tasso di recidiva durante la gravidanza rimane in gran parte sconosciuta.

Si ritiene che il sistema immunitario sia indotto dagli estrogeni e da altri ormoni sessuali a cambiare il profilo delle cellule T *helper* (Th) a prevalentemente Th2 (citochine anti-infiammatorie) piuttosto che Th1 (citochine pro-infiammatorie)^(11,12). Un aumento significativo della percentuale di

cellule *Natural Killer* CD56 circolanti potrebbe essere responsabile della riduzione dell'attività della malattia durante il terzo trimestre, oltre alla sotto-regolazione dell'interferone gamma prodotta dai linfociti del sangue periferico che porta ad un aumento del rapporto tra Th2 e Th1 durante la gravidanza⁽¹³⁾.

Negli ultimi due decenni, l'introduzione delle DMTs ha fornito una gestione attiva della SM, che ha portato a un migliore esito clinico per i pazienti; tuttavia, il loro uso è accompagnato da potenziali problemi di sicurezza per le donne con SM che desiderano una gravidanza: per il feto (nati morti, difetti congeniti, ridotto peso alla nascita), ma anche per le donne che sono esposte al rischio di riattivazione della malattia dopo l'interruzione del trattamento. Infatti, sono state descritte riattivazioni dell'attività della malattia dopo interruzione di farmaci ad alta efficacia come natalizumab o fingolimod⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Pertanto, l'introduzione di un trattamento con farmaci ad alta efficacia in una giovane don-

na dovrebbe sempre includere considerazioni sui progetti di gravidanza. In una situazione ideale, sarebbe utile programmare la gravidanza durante un periodo di bassa attività della malattia quando la situazione clinica e radiologica è stabilizzata dal trattamento. Negli ultimi anni, sono state messe in campo alcune possibili strategie per minimizzare il rischio di ripresa di malattia dovuta alla sospensione dei trattamenti.

Per alcuni farmaci, come interferone beta, glatiramer acetato o dimetil fumarato è stato anche suggerito il potenziale vantaggio di mantenere il trattamento fino all'inizio della gravidanza. Per i trattamenti che hanno un breve periodo di somministrazione ma un'efficacia biologica molto più lunga, come alemtuzumab e cladribina, è stato suggerito di progettare la gravidanza alla fine del periodo di somministrazione oppure tra le due somministrazioni. Tuttavia, sono disponibili pochissimi dati sull'impatto della ripresa anticipata delle DMTs dopo il parto. Per molto tempo, in via precauzionale per mancanza di dati o per la reale possibilità di anomalie fetali, i farmaci modificanti il decorso di malattia (DMDs, *Disease-Modifying*

Drugs) sono stati sconsigliati durante la gravidanza e l'allattamento. Più recentemente, la massa dei dati derivanti dai Registri di gravidanza dei diversi farmaci ha messo in evidenza che per alcuni di essi, come l'interferone beta (IFN β) queste limitazioni potevano essere rimosse.

I dati clinici disponibili che valutano la sicurezza dell'IFN β durante la gravidanza sono stati alquanto contraddittori, comprese le prove provenienti da coorti basate su Registri e *database di drug experience* mondiali⁽¹⁸⁾. L'esposizione all'IFN β durante la gravidanza è stata associata ad un aumentato rischio di un peso medio alla nascita inferiore e di parto pretermine. È stato suggerito anche un aumento del rischio di aborto spontaneo, ma non è stato dimostrato. Tuttavia, i dati rassicuranti sono stati forniti da Registri come il *Betaseron Pregnancy Registry* e dal Registro tedesco^(19,20). Questi due studi hanno incluso un totale di 347 gravidanze e hanno evidenziato che l'esposizione all'IFN β durante l'inizio della gravidanza non ha un impatto negativo sul rischio di aborto spontaneo o anomalie congenite.

Le informazioni sulla prescrizione europea sono state aggiornate nell'ot-

tobre 2019, consentendo di considerare la continuazione della terapia con IFN β fino al concepimento, durante la gravidanza e durante l'allattamento (Fig. 1).

Negli Stati Uniti, le attuali informazioni sulla prescrizione raccomandano che l'IFN β debba essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto. In pratica: l'IFN β può essere continuato fino al concepimento. La sua continuazione durante la gravidanza può essere discussa individualmente, se esiste un potenziale beneficio per la madre.

Caso clinico

Paziente nullipara di 29 anni, con SM recidivante remittente (SM-RR) diagnosticata nel 2016 con esordio piramidale. Nel 2018 presentava 2 ricadute e a luglio 2018 iniziava terapia con natalizumab.

All'inizio del trattamento il punteggio EDSS era di 2,5. Ad ottobre 2018, in seguito a ritardo del ciclo mestruale la paziente eseguiva il dosaggio delle beta-hGC che evidenziava una gravidanza in corso, ultimo ciclo mestruale il 6 settembre 2019.

Insieme alla paziente, tenendo conto

SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.

TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)

APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.

PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.

MERCK

	PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE	PERIODO DI WASH-OUT PRE-CONCEZIONALE	USO IN GRAVIDANZA	USO DURANTE L'ALLATTAMENTO	EFFETTI SUL NEONATO
DMTs iniettive					
Interferone beta	Non passa attraverso la placenta	non richiesto	consentito*	consentito	
Galtiramer acetato	Non passa attraverso la placenta	non richiesto	non controindicato	non controindicato	
DMTs orali					
Teriflunomide	Passa attraverso la placenta	eliminazione accelerata	controindicato	controindicato	
Dimetilfumarato	Passa attraverso la placenta	non richiesto	controindicato	controindicato	
Fingolimod	Passa attraverso la placenta	2 mesi	controindicato	controindicato	
Cladribina	Passa attraverso la placenta	6 mesi dall'ultimo ciclo	controindicato	controindicato	
Siponimod	Passa attraverso la placenta	non disponibile	controindicato	controindicato	
DMTs infusionali					
Natalizumab	Passa attraverso la placenta dopo il 2° trimestre	non richiesto	possibile fino al 2° trimestre	controindicato	
Alemtuzumab	Passa attraverso la placenta	4 mesi dall'ultimo ciclo	controindicato	controindicato	possibile malattia di Graves
Ocrelizumab	Passa attraverso a placenta	12 mesi dall'ultima infusione	controindicato	controindicato	possibile riduzione delle cellule B

* Se clinicamente necessario, è possibile considerarne l'uso in gravidanza.
La tabella è stata redatta con i dati del Riassunto delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP) pubblicato da AIFA

Figura 1. Disease-Modifying Therapies (DMTs) e gravidanza.

dei dati pubblicati sui Registri di gravidanza, si decideva di continuare la terapia con natalizumab fino al sesto mese di gravidanza. Alla sospensione del natalizumab iniziava terapia con IFN β -1a sc al dosaggio di 44 mcg, 3 volte la settimana.

Il 20 giugno 2019 la paziente effettuava il parto naturale con nascita di una femmina di 3,4 kg. Tenendo in conto la possibile ripresa di malattia dopo il parto, si decideva di continuare la terapia con IFN β fino alla fine dell'allattamento. A gennaio 2020 la paziente sospendeva il trattamento con IFN β e riprendeva il trattamento con natali-

zumab, tutt'ora in corso.

Durante la gravidanza ed il successivo periodo *post-partum*, la paziente non ha presentato nuove ricadute cliniche. Ad un controllo RM, eseguito sei mesi dopo il parto, non sono state evidenziate nuove lesioni in T2 o Gd positive. Il punteggio EDSS risultava di 1,5 con una riduzione della disabilità rispetto alla precedente rilevazione di inizio gravidanza.

Discussione

La scelta di programmare una gravidanza in una donna con SM ha subito notevoli cambiamenti nel corso degli

anni. Si è passati dall'assoluto divieto per le possibili conseguenze negative sulla malattia, al riscontro che non solo non era dannosa, ma che poteva essere protettiva riguardo ad una possibile attività di malattia. L'introduzione dei DMDs ha determinato un miglior controllo della malattia con una conseguente ripercussione sul controllo della disabilità e sulla qualità di vita dei pazienti con SM. Tutto questo ha fatto sì che ci fosse una maggiore propensione delle donne con SM ad intraprendere un progetto di gravidanza, ma anche ad avere minor accortezza nell'evitare le gra-

vidanze non programmate. Ovviamente, come conseguenza c'è stata la possibilità di avere un numero di dati importanti nei Registri di gravidanza per i diversi farmaci in commercio che ha comportato una modifica della prescrizione da parte degli Enti regolatori per alcuni trattamenti come l'IFN β : per i trattamenti a base di IFN β è stata eliminata la controindicazione all'utilizzo durante la gravidanza e l'allattamento.

Tenendo conto di queste diverse in-

dicazioni, abbiamo potuto iniziare ad effettuare una nuova programmazione della scelta delle donne in relazione ad una gravidanza.

Il caso clinico riportato evidenzia la possibilità di continuare ad effettuare un trattamento in una donna con elevata attività di malattia che incorre in una gravidanza non programmata in un momento delicato della sua storia clinica. Aver continuato il trattamento con natalizumab appena iniziato prima della gravidanza fino al sesto

mese e aver potuto iniziare un trattamento da poter continuare anche nel *post-partum*, momento più delicato della gravidanza, ha permesso un ottimo controllo dell'attività di malattia clinica e radiologica.

Questi dati iniziali dovranno essere confermati con casistiche più numerose per poter meglio identificare un algoritmo terapeutico che si dimostri ottimale anche durante un periodo così delicato ed importante nella vita di una donna con SM ■

Bibliografia

1. Grima DT, Torrance GW, Francis G, et al. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6(2):91-8.
2. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(5):363-79.
3. Asche CV, Singer ME, Jhaveri M, et al. All-cause health care utilization and costs associated with newly diagnosed multiple sclerosis in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2010;16(9):703-12.
4. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2010;13(1):78-89.
5. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112(Pt 1):133-46.
6. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain.* 1980;103(2):281-300.
7. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
8. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-60.
9. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(3):266-70.
10. Finkelsztein A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011;118(7):790-7.
11. Pozzilli C, Pugliatti M; ParadigMS Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22 Suppl 2:34-9.
12. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(5):527-36.
13. Airas L, Saraste M, Rinta S, et al; Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol.* 2008;151(2):235-43.
14. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(7):953-5.
15. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab II: Maternal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e832-e839.
16. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler.* 2016;22(11):1506-8.
17. Barry B, Erwin AA, Stevens J, Tornatore C. Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther.* 2019;8(2):241-50.
18. Vaughn C, Bushra A, Kolb C, Weinstock-Guttman B. An Update on the Use of Disease-Modifying Therapy in Pregnant Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2018;32(2):161-78.
19. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, et al. Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004536.
20. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler.* 2016;22(6):801-9.

Fattori di rischio cardiovascolare ed *impairment* cognitivo nella sclerosi multipla

Vincenzo Brescia Morra

Dipartimento di Neuroscienze, Università Federico II, Napoli

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) rappresenta il modello di patologia demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale ed è la causa più comune di disabilità neurologica di origine non traumatica del giovane adulto; una delle sue manifestazioni più comuni è il deterioramento cognitivo conosciuto come *impairment*, che viene valutato quantitativamente mediante specifiche batterie di test neuropsicologici. Tra i fattori di rischio che più influenzano la prognosi della sclerosi multipla e potenzialmente le sue manifestazioni ci sono senza dubbio quelli cardiovascolari. In questa sede abbiamo concentrato la nostra attenzione in particolare sull'impatto che i fattori di rischio cardiovascolare hanno sulle funzioni cognitive nei pazienti affetti da SM.

Abbiamo valutato in un gruppo di pazienti il rischio cardiovascolare mediante il *Framingham score*, mettendolo in relazione con le funzioni cognitive valutate mediante la BICAMS (*Brief International Cogniti-*

ve Assessment for MS), batteria di test neuropsicologici composta di tre parti che vanno a valutare diversi aspetti cognitivi: il punteggio SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), che valuta la memoria di associazione simbolo/immagini, quello BVMT-R (*Brief Visuo-spatial Memory Test Revised*), che valuta la memoria visuo-spaziale, e il CVLT2 (*California Verbal Learning Test 2*), che valuta l'apprendimento uditivo-verbale; infine, abbiamo valutato il ruolo che i singoli fattori di rischio cardiovascolare hanno sulle *performances* ai test neuropsicologici. È stato condotto uno studio *cross-sectional* presso l'UOS Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II e il Dipartimento di Neuroscienze (NRSO) dell'Università Federico II di Napoli, nel periodo compreso tra gennaio e febbraio 2020, con l'arruolamento di 69 soggetti. I criteri di inclusione sono stati diagnosi di SM e consenso all'esecuzione dei test neuropsicologici BICAMS e alla raccolta dei dati sui fattori rischio cardiovas-

colare per il calcolo del *Framingham score*. Abbiamo escluso dallo studio i pazienti con meno di 18 anni, quelli che partecipavano a *trials* clinici durante il periodo di osservazione, i pazienti dei quali avevamo dati clinici incompleti.

La raccolta dati è consistita nel collezionare da una parte le variabili cardiovascolari, dall'altra quelle cliniche specifiche dei pazienti SM; per quanto riguarda le prime, abbiamo inizialmente valutato la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (livello di pressione arteriosa, abitudine al fumo di sigaretta, diabete, BMI, colesterolo HDL, colesterolo LDL, colesterolo totale, trigliceridi) e successivamente abbiamo calcolato lo *score* di rischio *Framingham* nei soggetti SM utilizzando l'età, il sesso, diabete (sì/no), il fumo (sì/no), la pressione arteriosa sistolica, l'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi, i livelli di colesterolo totale e i livelli di colesterolo HDL.

Per quanto riguarda le variabili cliniche specifiche dei pazienti SM, si è proceduto a calcolare le variabili de-

mografiche e cliniche cioè età, sesso, livello di scolarizzazione, EDSS (*Expanded Disability Status Scale* - scala che valuta la disabilità neurologica nei pazienti SM), durata di malattia e le funzioni cognitive con la BICAMS.

I risultati ottenuti sono stati corretti per età, sesso e anni di scolarizzazione. Il primo importante risultato da segnalare è che il punteggio SDMT risulta essere strettamente associato alla durata della malattia (Coef: -0,38; 95%CI: -0,71, -0,48; $p=0,026$) ed all'EDSS (Coeff: -2,28; 95%CI: -3,75, -0,80; $p=0,003$), mentre non risulta alcuna associazione di quest'ultimo con l'età, il sesso e la scolarizzazione.

Cosa vogliono dire questi numeri? All'aumentare di 1 punto della scala EDSS si è registrato un abbassamento di 2,28 punti al punteggio SDMT e, in aggiunta, lo stesso SDMT è risultato diminuire di 0,38 punti per ogni anno in più di durata di malattia; i valori di p molto piccoli, avendo noi un *cut-off* di 0,005 ci dicono che lo studio è statisticamente significativo. Queste informazioni, per quanto interessanti, non sono nuove in quanto già ampiamente trattate dalla letteratura scientifica negli anni recenti, identificando nel test SDMT un test valido e molto specifico per i pazienti affetti da SM; non è risultata invece alcuna associazione dell'EDSS con l'età, il sesso e la scolarizzazione, né il CVLT né il BVMRT hanno mostrato segni di associazione con alcuna variabile clinica e demografica. Il secondo significativo risultato certifica, invece, l'associazione tra il *Framingham score* ed una delle componenti della BICAMS, il CVLT: ad ogni punto percentuale aggiuntivo dello score di rischio Framingham è associato un punteggio di CVLT più basso di 0,21; il p -value basso spiega che il test è statisticamente significativo.

In merito alla relazione tra le funzioni cognitive e il *Framingham score* e le sue componenti, non è stata individuata alcuna influenza significativa sui punteggi SDMT e BMVRT, mentre è stata individuata un'influenza significativa sul punteggio CVLT da parte del *Framingham score*; in particolare, tra i fattori di rischio cardiovascolare esplorati, sono significativamente associati al CVLT il sesso maschile e il colesterolo; ciò significa che il sesso maschile e gli alti livelli di colesterolo sono associati a punteggi più bassi di CVLT (Coeff=-8,54; 95%CI=-15,51, -1,57; $p=0,017$; e Coeff=-0,11; 95%CI=-0,20, -0,02; $p=0,015$, rispettivamente).

Il dato più interessante è senza dubbio quello che lega il CVLT allo score *Framingham*. Il CVLT è un test della BICAMS che misura le funzioni mnestiche a breve e a lungo termine. In questo caso, è stata individuata un'associazione statisticamente significativa tra un aumentato rischio cardiovascolare globale, misurato con il *Framingham score*, e un punteggio peggiore al CVLT. La conclusione clinica che possiamo trarre è che l'area cerebrale che si occupa dell'aspetto mnestic, quello valutato dal CVLT, risulta essere particolarmente sensibile al danno vascolare; l'interpretazione del CVLT in SM dovrebbe essere quindi modulata anche sulla base del rischio cardiovascolare. Nell'ambito dei fattori di rischio cardiovascolare esplorati, sono significativamente associati al CVLT il sesso maschile e il colesterolo totale.

Diversi limiti potrebbero essere individuati in questo studio: in primo luogo non abbiamo tenuto in considerazione le terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *disease-modifying therapies*), che nella storia recente hanno cambiato in positivo

la clinica della SM e la sua prognosi; considerare questo aspetto avrebbe forse potuto restituirci dei risultati meglio precisati; in secondo luogo va sottolineato che per la valutazione delle funzioni cognitive si è utilizzata una sola batteria di test neuropsicologici cioè la BICAMS; tenere in considerazione anche altre tipologie di test avrebbe potuto portare ad un *outcome* meglio precisato; infine, bisogna notare come questo non sia stato uno studio longitudinale, dunque i fenomeni descritti e le loro reciproche interazioni non sono stati studiati nel loro andamento nel tempo.

In conclusione, ciò che emerge da tale studio è che le funzioni neuropsicologiche nei pazienti affetti da sclerosi multipla sono influenzate dai fattori di rischio cardiovascolare. Da ciò possiamo derivare che tale influenza si verifica non solo, come è già noto, nei pazienti anziani e con marcate comorbidità cardiovascolari, ma anche nei più giovani e quindi in una classe di soggetti meno compromessa dal punto di vista cardiovascolare ■

Lecture consigliate

- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015; 21(3):263-81.
- Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: past, present and future. *Clin Invest Med*. 2019;42(1):E5-E12.
- Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1176-83.
- Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the risk of macrovascular events and mortality among people with multiple sclerosis in England. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):820-8.

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!



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

MediMay
COMMUNICATION

Rivoluzione terapeutica per la neuromielite ottica: meccanismo d'azione, efficacia e sicurezza dei farmaci biologici

Laura Cacciaguerra

Unità di Neurologia e Centro Analisi Biosegnali, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

L'impiego dei farmaci biologici nel trattamento della sclerosi multipla ha radicalmente cambiato il suo scenario terapeutico. Nell'ultimo biennio, questa rivoluzione terapeutica ha investito un'altra entità infiammatoria del Sistema Nervoso Centrale (SNC), la neuromielite ottica e le malattie del suo spettro (NMOSD, *NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder*).

La NMOSD si caratterizza per il coinvolgimento infiammatorio della via ottica anteriore e del midollo spinale, *alias* neuriti ottiche e mieliti trasverse. Alla base delle manifestazioni cliniche è stato individuato un anticorpo, presente in più dell'80% dei casi e ritenuto patogenetico, diretto contro una proteina canale dell'acqua espressa sui pedicelli degli astrociti, l'acquaporina 4 (AQP4). Il legame antigene-anticorpo è in grado di attivare la cascata del complemento, con conseguente danno astrocitario primario e demielinizzazione secondaria⁽¹⁾.

Sulla scorta di queste evidenze, i farmaci biologici per la NMOSD sono

anticorpi monoclonali rivolti all'inibizione dell'infiammazione, della produzione anticorpale e dell'attivazione del complemento.

I risultati dei relativi *trials* clinici sono stati pubblicati tra il 2019 ed il 2020. Eculizumab (inibitore del complemento) e l'inebilizumab (anti-CD19) sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come primi farmaci specifici per il trattamento della NMOSD.

Inibizione dell'infiammazione: anti-recettore dell'interleuchina-6

L'inibizione del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) si è dimostrata efficace in numerose patologie reumatologiche, quali l'artrite reumatoide, l'artrite giovanile e l'arterite a cellule giganti. Nella NMOSD, questa strategia terapeutica interferisce con la produzione auto-anticorpale, con la differenziazione in senso pro-infiammatorio delle cellule T e con la permeabilità della barriera emato-encefalica.

Il tocilizumab ed il satralizumab sono

due anticorpi monoclonali umanizzati, inibitori del recettore dell'IL-6, i cui *trials* randomizzati di fase II e III sono stati recentemente pubblicati.

Tocilizumab

Il tocilizumab⁽²⁾ viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 8 mg/kg di peso corporeo ogni 4 settimane. Da diversi anni è impiegato *off-label* come *escalation therapy* nei pazienti con NMOSD ad elevata attività di malattia resistente ai farmaci di I livello.

Nel *trial* randomizzato multicentrico *open-label* di fase II (TANGO), l'efficacia del farmaco in monoterapia (8 mg/kg, 59 pazienti di cui 85% AQP4-positivi) è stata comparata a quella dell'azatioprina (2-3 mg/kg, 59 pazienti di cui 90% AQP4-positivi). I pazienti trattati hanno mostrato un maggiore *time-to-first-relapse* (78,9 vs 56,7 settimane) ed una maggiore proporzione di pazienti *relapse-free* al termine dello studio (86% vs 53%, $p < 0,0001$). Inoltre, un'analisi preliminare ha suggerito una potenziale

maggior efficacia del farmaco nella coorte di pazienti con comorbidità autoimmuni (sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, tiroiditi e connettiviti miste, le più comuni). Gli eventi avversi nei pazienti in trattamento con tocilizumab sono stati l'ipertransaminasemia (31%), le infezioni delle alte vie respiratorie (29%) e le infezioni urinarie (29%). L'incidenza globale di eventi avversi è risultata simile tra i due bracci del *trial*. Tra gli effetti collaterali severi (8% dei pazienti) si segnalano polmoniti (3%), un'infezione da *Herpes zoster*, una trombosi venosa profonda ed un'emorragia nei gangli della base. Un paziente trattato con tocilizumab è deceduto in seguito ad insufficienza respiratoria secondaria ad una lesione cervicale midollare.

Satralizumab

A differenza del tocilizumab, il satralizumab viene somministrato per via sottocutanea. L'efficacia del satralizumab nella prevenzione delle ricadute di malattia è stata studiata in due *trials* clinici randomizzati placebo-controllo in doppio cieco di fase III, SAKuraSky⁽³⁾ e SAKuraStar⁽⁴⁾, rispettivamente, come *add-on therapy*

e monoterapia. In entrambi i protocolli, il farmaco è stato somministrato sottocute al dosaggio fisso di 120 mg ogni due settimane per le prime 3 somministrazioni (basale, settimana 2 e settimana 4), quindi ogni 4 settimane.

Come *add-on therapy*, il farmaco è stato dato in associazione alla preesistente terapia immunosoppressiva (azatioprina, micofenolato mofetile o steroidi orali, 41 pazienti di cui il 66% AQP4-positivi) e confrontato con l'assunzione del solo immunosoppressore (42 pazienti, di cui il 67% AQP4-positivi). Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di ricaduta di malattia, con l'80% dei pazienti *relapse-free* al termine del *trial*, confrontati con il 57% dei pazienti trattati con il solo immunosoppressore ($p=0,02$).

Tuttavia, l'analisi preliminare nei pazienti AQP4-negativi non ha evidenziato un significativo vantaggio del satralizumab rispetto al solo immunosoppressore (rispettivamente, 64% vs 57% di pazienti *relapse-free* a fine *trial*). Inoltre, il farmaco non si è dimostrato più efficace del solo immunosoppressore negli *endpoints* se-

condari, quali la riduzione del dolore o della fatica.

Il tasso globale di eventi avversi severi ed infezioni è risultato simile tra i due bracci. Gli eventi avversi più comuni sono stati le naso-faringiti (24%), le infezioni a carico delle alte vie respiratorie (24%), la cefalea (24%), le infezioni delle vie urinarie (17,1%), la leucopenia (14,6%) e le reazioni nel sito di iniezione (12,2%).

Il *trial* SAKuraStar ha documentato risultati simili, sia in termini di efficacia che di sicurezza. Lo studio è stato condotto su 95 pazienti randomizzati ad un braccio in terapia con satralizumab (63 pazienti, dei quali il 65% AQP4-positivi) o ad un braccio placebo (32 pazienti, dei quali il 72% AQP4-positivi). Alla fine dell'osservazione, la proporzione di pazienti *relapse-free* era il 70% nel braccio in trattamento ed il 50% nel braccio placebo. Al contrario, tra i pazienti AQP4-negativi, il 43% dei trattati ed il 33% del braccio hanno presentato una ricaduta. Ancora una volta, il tasso di eventi avversi è risultato simile tra i due gruppi, con le infezioni delle vie urinarie (17,5%) e delle alte vie respiratorie (15,9%) i più comuni.



Tuttavia, il tasso di eventi avversi seri (32,1/100 pazienti anno) è risultato maggiore nel gruppo in trattamento con satralizumab.

Inibizione della produzione anticorpale: anti-CD20 ed anti-CD19

Gli anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni di membrana CD20 ed anti-CD19 agiscono depletando il braccio umorale dell'immunità rappresentato dai linfociti B.

Anti-CD20: rituximab

Il rituximab⁽⁵⁾ è un anticorpo chimerico che si lega all'antigene CD20, espresso sulla superficie dei linfociti B e pre-B, ma non sulle plasmacellule. La sua efficacia è stata ampiamente provata da numerosi studi retrospettivi e *open-label*, al punto che, a fine 2017, è stato inserito nella lista 648 dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale italiano per il trattamento della NMOSD.

Lo schema di trattamento può prevedere una prima fase di induzione, seguita dalla sua somministrazione a dosaggio fisso semestrale, o una somministrazione pulsata sulla base della conta dei linfociti CD19 e CD20 positivi.

Nel 2020, sono stati pubblicati i dati del primo *trial* randomizzato placebo-controllo in doppio-cieco (due bracci da 19 pazienti con NMOSD AQP4-positivi ciascuno), in cui il rituximab è stato somministrato al dosaggio di 375 mg/m² endovenosi settimanali per le prime 4 settimane, seguiti da una somministrazione semestrale (1.000 mg a due settimane di distanza). A 72 settimane, il 100% dei soggetti in rituximab è risultato *relapse-free*, contro il 63% dei pazienti in placebo (p=0,0058). Gli eventi avversi più comuni sono stati le reazioni infu-



sionali (37%), le naso-faringiti (37%), la cefalea (21%) e le infezioni a carico delle alte vie respiratorie (21%).

Durante il *trial* si sono registrati quattro eventi avversi seri nei pazienti in rituximab, tra i quali un carcinoma uterino. Tuttavia, nella pratica clinica, è noto che l'uso prolungato del rituximab può associarsi a ipogammaglobulinemia.

Anti-CD19: inebilizumab

L'inebilizumab⁽⁶⁾ è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega all'antigene di membrana CD19, che è specifico di diversi sottotipi cellulari B, tra cui i plasmablasti, consentendo pertanto una riduzione della produzione anticorpale più specifica.

Questo farmaco rappresenta il secondo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della NMOSD ed il *trial* della sua approvazione è stato concluso anticipatamente per evidente effetto a favore del farmaco rispetto al placebo (*N-Momentum*). Questo *trial* clinico placebo-controllo randomizzato in doppio cieco ha previsto la somministrazione di inebilizumab al dosaggio di 300 mg per via endovenosa al giorno 1 ed al giorno 15 a pazienti con NMOSD (174 pazienti, di

cui il 92,5% AQP4-positivi), mentre i restanti 56 pazienti (di cui il 92,8% AQP4-positivi) hanno ricevuto un placebo.

Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio di ricadute pari al 73% in tutti i pazienti, con efficacia ancora maggiore nei pazienti AQP4-positivi (riduzione del 77%).

Alla fine dello studio, l'88% dei pazienti trattati è risultato *relapse-free*. Inoltre, il farmaco si è dimostrato efficace anche nel raggiungimento degli *endpoints* secondari, quali la riduzione del rischio di peggioramento clinico, del numero di nuove lesioni alla RM e delle ospedalizzazioni legate alla malattia.

Gli eventi avversi sono stati osservati in egual misura nel braccio trattato ed in quello placebo, dei quali i più frequenti sono stati le infezioni delle vie urinarie (11%), l'artralgia (10%), le reazioni infusionali (9%), la cefalea (8%), la lombalgia (7%) e le naso-faringiti (7%). Eventi avversi seri sono stati osservati nel 5% dei pazienti in trattamento, tra i quali si segnalano polmonite atipica, ipertransaminasemia, colangite, colecistite ed infezione delle vie urinarie.

Durante la fase di estensione *open-la-*

bel del *trial*, un paziente è deceduto in seguito alla comparsa di una lesione infiammatoria di natura non determinata. Inoltre, il 13% dei pazienti dopo due anni di trattamento ha sviluppato un'ipogammaglobulinemia.

Inibizione della cascata del complemento: anti-proteina C5

Eculizumab

L'eculizumab⁽⁷⁾ è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce il fattore C5 del complemento e previene il suo clivaggio nelle componenti C5a (anafilotossina pro-infiammatoria) e C5b (essenziale per la formazione del complesso di attacco di membrana). Rappresenta il primo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della NMOSD AQP4-positiva, alla luce dei risultati del suo *trial* clinico di fase III randomizzato in doppio cieco placebo-controllo (PREVENT). Il *trial* ha interessato un totale di 143

pazienti con NMOSD AQP4-positivi, randomizzati in un braccio ricevente il farmaco (eculizumab, 900 mg ogni settimana per le prime 4 settimane, seguite da 1.200 mg ogni 2 settimane, 96 pazienti) ed in un braccio placebo (47 pazienti). Il 76% dei pazienti assumeva in associazione anche altro farmaco immunosoppressore.

Alla fine dello studio, il 97% dei pazienti trattati vs il 67% dei pazienti in placebo è risultato *relapse-free* ($p < 0,001$), ma il farmaco non si è dimostrato efficace nella riduzione dell'accumulo di disabilità.

Gli eventi avversi più comuni sono stati le infezioni a carico delle alte vie respiratorie (29%), la cefalea (23%) e le naso-faringiti (21%). Un paziente in terapia con eculizumab in associazione con azatioprina è deceduto per empiema polmonare. Tuttavia si segnala che, poiché l'inibizione del sistema del complemento può associarsi ad infezioni sostenute da batteri capsu-

lati, tutti i pazienti arruolati erano stati preventivamente vaccinati contro la *Neisseria meningitidis*.

Conclusioni

L'armamentario terapeutico della NMOSD si sta arricchendo con farmaci biologici ideati sulla base del meccanismo patogenetico della malattia. Queste terapie si sono dimostrate altamente efficaci nella prevenzione del rischio di ricadute nei pazienti AQP4-positivi, mentre necessitano di ulteriori conferme nei pazienti AQP4-negativi.

Nei *trials* clinici, gli effetti collaterali sono risultati in larga parte simili tra i diversi farmaci e comprendono le infezioni delle alte vie respiratorie o delle vie urinarie, le reazioni in sede di iniezione o infusione e la cefalea.

La fase *post-marketing* sarà fondamentale per comprenderne il potenziale immunosoppressivo od oncogeno a lungo termine ■

Bibliografia

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
2. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):391-401.
3. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2114-24.
4. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):402-12.
5. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298-306.
6. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-63.
7. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-25.

La comunicazione digitale ai tempi del Coronavirus

Elena Zaniolo

Digital Communication Consultant

Negli ultimi mesi abbiamo sentito spesso parlare di “infodemia”, un neologismo per il più nato con il diffondersi delle informazioni sulla pandemia da Coronavirus e che ha le sue origini nel 2003, quando David J. Rothkopf ne ha trattato in un articolo pubblicato sul quotidiano *Washington Post* (*When the Buzz Bites Back*). La circolazione di una quantità eccessiva di informazioni, alcune volte non scelte con accuratezza o *fake news*, rende difficile per chiunque la possibilità di orientarsi con certezza su uno specifico argomento anche per la difficoltà, spesso, di verificare l'affidabilità delle fonti.

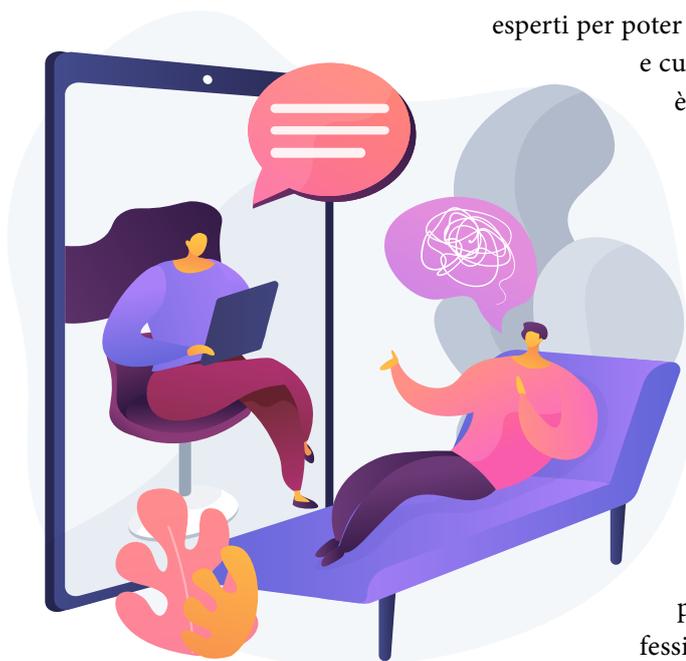
La comunicazione digitale ha un ruolo importante nella circolazione delle informazioni ma allo stesso tempo nell'aumento vertiginoso della disinformazione. La maggior parte degli individui oggi “vive” la propria quotidianità in un mondo virtuale fatto di *social network*, applicazioni di messaggistica, siti *web* e caselle di posta elettronica. La facilità d'accesso ad uno *smartphone*, ad un *tablet* o

ad un *computer* per una larga fascia della popolazione ha reso il numero di contenuti scambiati (immagini, video, testi, messaggi) elevato e la numerosità cresce in modo esponenziale anche per la velocità di condivisione che ci permette oggi la tecnologia, per non parlare dell'estensione dei confini che nel mondo digitale non è limitata a quelli di una testata locale o nazionale, ma oggi possiamo scambiare o reperire informazioni in tutto il mondo in pochi istanti e a tutte le ore.

Nel pieno dell'emergenza sanitaria in

cui ci troviamo, ecco che l'infodemia assieme alle *fake news* diventa un nemico, soprattutto per quelle persone che cercano informazioni importanti per la loro salute o per quella di altri individui. La necessità di avere a disposizione informazioni chiare, semplici e tempestive per i pazienti oggi è un bisogno irrinunciabile, così come lo è sapere chi sono gli *stakeholders* in grado di diffondere notizie verificate, utili e in tempo reale perché avere una malattia, qualunque sia la gravità della





esperti per poter supportare, seguire e curare chi ne è affetto è fondamentale, così come lo è diagnosticare la malattia in tempi rapidi. Il COVID-19, il *lockdown* e tutte le altre difficoltà con cui sono costretti a convivere i pazienti SM non possono diventare una priorità di tutti i professionisti coinvolti. La

comunicazione digitale diventa quindi il modo più immediato e sicuro per consulti *online*, visite di *follow-up*, per acquisire informazioni sulla la progressione clinica e per essere di supporto non solo ai pazienti ma anche ai *caregivers*.

La drammaticità di questa situazione ha contribuito in modo significativo all'alfabetizzazione digitale di medici e pazienti, così come a quella delle strutture sanitarie coinvolte ma c'è ancora molto da fare e c'è bisogno del contributo di tutti.

In che modo si può contribuire? Utilizzando tutti i canali e i mezzi che ognuno ha a disposizione, senza standardizzare ma cercando di mettere al centro le necessità del paziente, la sua familiarità con la tecnologia e i mezzi a sua disposizione.

Ognuno in base al proprio ruolo, alle conoscenze a disposizione e all'utilità che queste possono avere per il paziente con SM può iniziare partendo dall'individuare i canali più adatti e i mezzi che ha a disposizione per poter comunicare. I criteri per la scelta saranno la possibilità di condividere le informazioni nel modo più tempestivo possibile e di poter divulgare informazioni verificate, utili, chiare e semplici come detto all'inizio.

Quando una persona ha un sintomo e vuole capire di cosa si tratta, oppure ha l'esito di un esame o una diagnosi, per prima cosa va su un motore di ricerca per trovare delle risposte, delle rassicurazioni ma, come sappiamo, molto spesso timori e disorientamento aumentano dopo queste ricerche perché in rete si trovano migliaia di informazioni generiche, approssimative o troppo specifiche e spesso non veritiere, quindi non comprensibili da parte dell'utente.

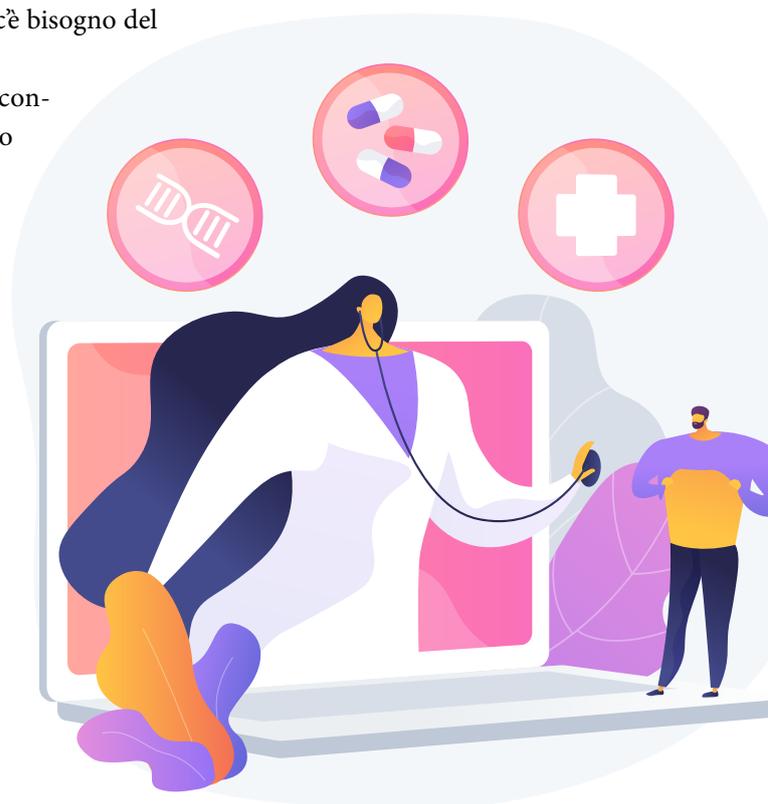
La comunicazione digitale aiuta sia i medici, sia i pazienti a limitare le occasioni di contatto data la pandemia

stessa, mette le persone in una situazione di disorientamento e solitudine che questa pandemia ha accentuato in modo importante.

Il ruolo dei medici, delle strutture sanitarie e di tutte quelle persone, associazioni e organi di informazione che gravitano in questo mondo diventa fondamentale in quanto in questo momento non è solo un mezzo per arrivare alla guarigione, ma in alcuni casi diventa anche parte della cura.

A causa della pandemia da COVID-19 molte strutture e molti medici hanno dovuto sospendere le proprie attività e questa situazione ci ha spinti e ci deve spingere sempre di più a mettere in atto nuove strategie per garantire non solo cure adeguate, ma anche un supporto efficace. Ecco che i dispositivi di telemedicina, la tecnologia e la comunicazione digitale diventano essenziali per l'assistenza a distanza e per il monitoraggio.

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa complessa e imprevedibile con sintomi anche molto diversi tra loro e il ruolo degli



AGGIORNATI PER RIMANERE INFORMATO

Corso FAD per Neurologi, Farmacisti e Infermieri

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITA'

Pianificazione responsabile e gestione personalizzata della gravidanza

26 giugno - 27 dicembre 2020

9
crediti
ECM

obiettivo formativo

Conoscenza e approfondimento delle tematiche relative alla personalizzazione della gestione interdisciplinare della gravidanza nella coppia che convive con la sclerosi multipla.

Modulo 1 | M. Gatto (Acquaviva delle Fonti - Bari)
Essere genitori: un bisogno emergente della coppia con diagnosi di sclerosi multipla

Modulo 2 | V. Brescia Morra (Napoli)
Pianificazione familiare e SM: *timing* e *counseling* specialistico (neurologo, ginecologo, psicoterapeuta, genetista, esperto di procreazione medicalmente assistita)

Modulo 3 | E. Capello (Genova)
SM e gravidanza: pianificazione e gestione terapeutica del decorso di patologia nelle diverse fasi, dal concepimento al *post partum*

Modulo 4 | R. Marziolo (Catania)
Gravidanza e terapie con DMDs: *overview* delle evidenze scientifiche disponibili

Modulo 5 | E. Capello (Genova)
La gestione del *post partum*: allattamento, *timing* terapeutico

Modulo 6 | F. Martinelli Boneschi (Milano)
Aspetti particolari della genitorialità nella SM: l'importanza di percorsi dedicati, i bisogni dei neogenitori, strumenti di supporto

Per iscriversi ai corsi clicca sul seguente link www.mapyformazione.it/sm, compila e conferma la scheda di iscrizione. Entro 48 ore lavorative, riceverai una email di conferma dell'avvenuta iscrizione. Ai corsi sono stati attribuiti **9 crediti formativi** per le categorie: **Medico Chirurgo** (Neurologo), **Farmacista** (ospedaliero, territoriale), **Infermiere**, **Infermiere pediatrico**

Segreteria Organizzativa
MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider
MOPY MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 - 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

MERCK

di COVID-19 utilizzando mezzi diffusi come:

- **applicazioni di messaggistica** (ad esempio, *WhatsApp* e *Telegram*) che danno la possibilità non solo di scambiare messaggi di testo, immagini e video ma anche di fare delle videochiamate oltre che a gestire comunicazioni con gruppi di persone;
- **canali social** come *Facebook* ed *Instagram*, cercando di prediligere profili con un bacino di utenza più grande possibile (ad esempio, se un medico non ha dei profili pubblici dedicati alla propria professione può collaborare utilizzando quelli della struttura per cui lavora);
- **siti web** per pubblicare informazioni reperibili velocemente,

anche se spesso questo mezzo diventa più complesso da gestire in tempi rapidi perché la pubblicazione potrebbe dipendere da terze parti e in alcuni casi prevedere anche dei costi;

- **newsletter** che possono raggiungere moltissimi utenti contemporaneamente e contenere un numero illimitato di contenuti;
- **piattaforme** che permettono videochiamate o videoconferenze (a seconda del numero di persone coinvolte e della loro dislocazione).

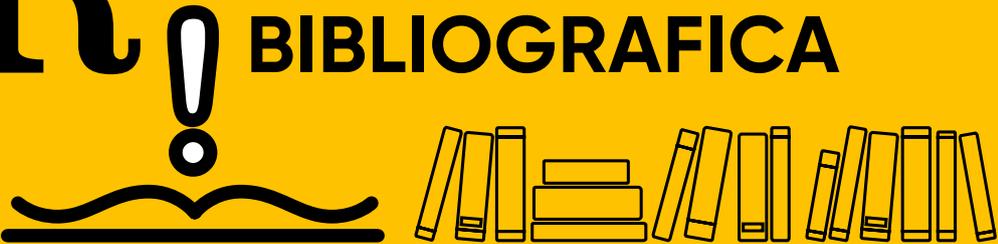
Naturalmente, i mezzi citati non vanno a sostituire quelli più tradizionali come le telefonate oppure eventuali comunicazioni cartacee, ma vanno a migliorare la relazione tra paziente e medico, la velocità con cui circolano

le informazioni o con cui si riesce a risolvere un problema per il paziente. In un momento storico in cui la pandemia ha modificato in modo spesso traumatico le abitudini delle persone affette da una patologia a volte complessa, ha influito sulle cure, sulla periodicità di visite ed esami, sulle relazioni con i sanitari e con familiari e amici e sulle attività a cui partecipavano, andando ad impattare in modo più o meno marcato su sensazioni come solitudine e disorientamento, l'utilizzo della comunicazione digitale non è solo un mezzo che aiuta il monitoraggio della malattia (così da poter intervenire in modo opportuno e tempestivo), ma diventa importante anche perché permette di mantenere costante il dialogo tra medico e paziente o *caregiver*, diventando in questo modo anche parte della cura ■

Lecture consigliate

- http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=85402
- <https://www.agendadigitale.eu/sanita/covid-19-il-ruolo-di-facebook-nella-comunicazione-sanitaria-della-crisi-sei-esempi/>
- <https://www.agendadigitale.eu/sanita/social-media-e-sanita-guida-pratica-alluso-di-facebook/>
- <https://www.fanpage.it/cultura/che-cosa-significa-infodemia-la-malattia-che-secondo-loms-fa-piu-male-del-coronavirus/>
- [https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=85402](https://www.ilfattoquotidiano.it/2020/08/13/facebook-e-covid-19-il-social-elimina-7-milioni-di-contenuti-e-etichetta-altri-98-milioni-come-inattendibili/5899315/)
- https://www.iss.it/coronavirus/-/asset_publisher/1SRKHcCJJQ7E/content/il-social-network-al-tempo-del-coronavirus
- <https://www.lastampa.it/scienza/2020/10/22/news/qualita-della-comunicazione-medico-paziente-ai-tempi-del-covid-19-1.39447718>
- <https://www.mark-up.it/i-social-network-al-tempo-della-pandemia-il-caso-facebook/>
- [https://www.osservatorioair.it/linfodemia-del-covid-19-la-regolazione-europea-e-italiana-contro-la-](https://www.osservatorioair.it/linfodemia-del-covid-19-la-regolazione-europea-e-italiana-contro-la-disinformazione-online-durante-lemergenza-coronavirus/)
- https://www.repubblica.it/tecnologia/social-network/2020/04/30/news/lockdown_covid19_boom_di_smartphone_e_social_e_twitter_offre_i_soi_dati_alla_ricerca-255286215/
- <https://www.sanita-digitale.com/2020/03/13/covid-19-disponibile-gratuitamente-piattaforma-per-garantire-da-remoto-la-continuita-assistenziale-del-paziente-riducendo-così-i-rischi-di-contagj/>
- https://www.treccani.it/vocabolario/infodemia_%28Neologismi%29/

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Amato MP, Federico M, Portaccio E *et al.*

Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis

Brain. 2020 Oct 1;143(10):3013–3024. doi: 10.1093/brain/awaa251.

An ever-expanding number of disease-modifying drugs for multiple sclerosis have become available in recent years, after demonstrating efficacy in clinical trials. In the real-world setting, however, disease-modifying drugs are prescribed in patient populations that differ from those included in pivotal studies, where extreme age patients are usually excluded or under-represented. In this multicentre, observational, retrospective Italian cohort study, we evaluated treatment exposure in three cohorts of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis defined by age at onset: paediatric-onset (≤ 18 years), adult-onset (18–49 years) and late-onset multiple sclerosis (≥ 50 years). We included patients with a relapsing-remitting phenotype, ≥ 5 years follow-up, ≥ 3 Expanded Disability Status Scale (EDSS) evaluations and a first neurological evaluation within 3 years from the first demyelinating event. Multivariate Cox regression models (adjusted hazard ratio with 95% confidence intervals) were used to assess the risk of reaching a first 12-month confirmed disability worsening and the risk of reaching a sustained EDSS of 4.0. The effect of disease-modifying drugs was assessed as quartiles of time exposure.

We found that disease-modifying drugs reduced the risk of 12-month confirmed disability worsening, with a progressive risk reduction in different quartiles of exposure in paediatric-onset and adult-onset patients [adjusted hazard ratios in non-exposed versus exposed $>62\%$ of the follow-up time: 8.0 (3.5–17.9) for paediatric-onset and 6.3 (4.9–8.0) for adult-onset, $P < 0.0001$] showing a trend in late-onset patients [adjusted hazard ratio = 1.9 (0.9–4.1), $P = 0.07$].

These results were confirmed for a sustained EDSS score of 4.0. We also found that relapses were a risk factor for 12-month confirmed disability worsening in all three cohorts, and female sex exerted a protective role in the late-onset cohort. This study provides evidence that sustained exposure to disease-modifying drugs decreases the risk of disability accumulation, seemingly in a dose-dependent manner. It confirms that the effectiveness of disease-modifying drugs is lower in late-onset patients, although still detectable. Interferon-beta (IFN-beta) is a commonly used treatment for multiple sclerosis (MS). Current guidelines recommend cessation of treatment during pregnancy, however the results of past studies on the safety of prenatal exposure to IFN-beta have been conflicting. A large scale study of a population of MS women is therefore warranted.

Il Registro Nazionale di Malattia resta una fonte preziosa e di fatto inesauribile per approfondire le conoscenze di fisiopatologia e, soprattutto, ottimizzare il trattamento della sclerosi multipla (SM). Quest'ultima analisi osservazionale fornisce nuovi dati di *real world* sull'efficacia dei farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *disease-modifying drugs*) in popolazioni di pazienti di regola non arruolati negli studi registrativi, ovvero anziani e popolazione pediatrica. Il *panel* di esperti ha infatti realizzato uno studio osservazionale retrospettivo su oltre 9.000 persone trattate per SM recidivante remittente (SM-RR) e con un *follow-up* di almeno 5 anni, dividendo il campione in tre coorti distinte a seconda dell'età di esordio della malattia, ovvero: in età pediatrica (≤ 18 anni - POMS, *paediatric-onset multiple sclerosis*), in età adulta (18-49 anni - AOMS, *adult-onset multiple sclerosis*) e in età avanzata (≥ 50 anni - LOMS, *late-onset multiple sclerosis*). Tramite modello di regressione di COX multivariato si è valutato l'*endpoint* primario dello studio, ovvero il rischio di una prima progressione sostenuta (confermata per 12 mesi) della disabilità basale o comunque il raggiungimento di un punteggio sostenuto alla EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) pari a 4 (ridotta autonomia nella deambulazione). In sintesi, valutando l'effetto del trattamento secondo quartili della sua durata, si è potuto verificare che il DMD riduce il rischio di progressione della disabilità nella popolazione pediatrica e adulta, in maniera tanto più significativa quanto più lunga è stata l'esposizione al farmaco: in altri termini, la riduzione del rischio è verosimilmente dose-correlata, con un *trend* positi-

vo, sia pur non statisticamente significativo, anche per la coorte LOMS. Da notare che il DMD più comunemente utilizzato è stato l'interferone-beta (IFN β). In definitiva, pur tenendo conto di alcuni limiti dello studio (*bias* temporale, poiché sono stati valutati tutti i soggetti con prima valutazione entro 3 anni dall'esordio della SM; diversità dei criteri diagnostici con conseguente possibile effetto Will Rogers; la ridotta numerosità campionaria delle coorti POMS e LOMS; la prevalenza di trattamenti con DMDs iniettabili e/o meno efficaci di altri resisi nel frattempo disponibili; fattori di confondimento non conosciuti), i dati di *real world* ottenuti aggiungono significative evidenze sul ruolo critico dell'età nella valutazione del rapporto rischio-benefico per la decisione terapeutica, fornendo utili indicazioni per gestire i soggetti più giovani e quelli anziani, ovvero popolazioni di fatto scarsamente considerate nei *trials* clinici. Nell'editoriale di commento (Gaudio C, Naismith RT. *Optimizing treatment strategies in paediatric, adult and late-onset multiple sclerosis*. *Brain*. 2020 Oct 1; 143: 2866-2868) si sottolinea che lo studio di Amato *et al.* di fatto conferma l'importanza di un trattamento precoce nei soggetti AOMS e POMS, nel contempo rilevando la scarsità degli studi nella popolazione POMS (comunque nel 2018, sulla base dello studio PARADIGMS, fingolimod è stato approvato anche per bambini oltre i 10 anni di età). Si ribadisce, infine, la difficoltà della scelta terapeutica nei soggetti LOMS, che va comunque personalizzata considerando che in alcuni casi i rischi del trattamento, in particolare con i farmaci più potenti, potrebbero essere inaccettabilmente superiori ai benefici ottenibili.



Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al; Expert Panel of the 27 ECF Annual Meeting The role of B cells in Multiple Sclerosis and related disorders

Ann Neurol. 2020 Oct 9. doi: 10.1002/ana.25927. Online ahead of print.

The success of clinical trials of selective B-cell depletion in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) and primary progressive MS (PPMS) have led to a conceptual shift in the understanding of MS pathogenesis, away from the classical model in which T cells were the sole central actors, and towards a more complex paradigm with B cells having an essential role in both the inflammatory and neurodegenerative components of the disease process. The role of B cells in MS was selected as the topic of the 27th Annual meeting of the European Charcot Foundation. Results of the meeting are presented in this concise review which recaps current concepts underlying the biology and therapeutic rationale behind B-cell directed therapeutics in MS, as well as proposes strategies to optimise the use of existing anti-B-cell treatments and provide future directions for research in this area. This article is protected by copyright. All rights reserved.

L'autorevole *panel* di esperti internazionali dell'*European Charcot Foundation*, presieduta dal Prof. Giancarlo Comi, pubblica un'interessante sintesi sul ruolo dei linfociti B nella sclerosi multipla (SM), che è stato l'argomento scelto per il 27° Meeting annuale della Fondazione. L'efficacia dei farmaci anti-linfociti B (più precisamente, anti-CD20, ovvero l'antigene da essi espresso) nella sclerosi multipla recidivante (SMR) e nella forma primariamente progressiva (SM-PP) ha determinato un'importante *shift* concettuale nella comprensione della patogenesi della malattia, "rivalutando" il ruolo fondamentale di tali cellule – ancora troppo spesso sottostimato - sia nel processo infiammatorio, sia nella neurodegenerazione associata. Nella *review* sono esposti sinteticamente vari aspetti del coinvolgimento dei linfociti B nella SM.

Relativamente al ruolo delle cellule B (caratterizzate dall'antigene CD20) sulla fisiopatologia della malattia, si è discusso in particolare su:

- **effetti immunomodulatori** – è dimostrato che nella SM i linfociti B circolanti mostrano risposte citochiniche pro-infiammatorie aberranti e che, d'altra parte, i *trials* clinici han-



no verificato che gli anticorpi monoclonali anti-CD20 sono molto efficaci nel determinare deplezione di tali cellule che correla con una significativa riduzione delle recidive e, più in generale, dell'attività di malattia;

- **trafficking nel sistema nervoso centrale (SNC)** – analisi molecolari hanno confermato un traffico bidirezionale dei linfociti B tra sangue periferico e SNC dove tali cellule tendono ad accumularsi, almeno sperimentalmente, nelle aree



European Charcot Foundation

27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation

The Role of B-Lymphocytes in Multiple Sclerosis

21 - 23 November 2019

Grand Hotel Dino Baveno, Italy



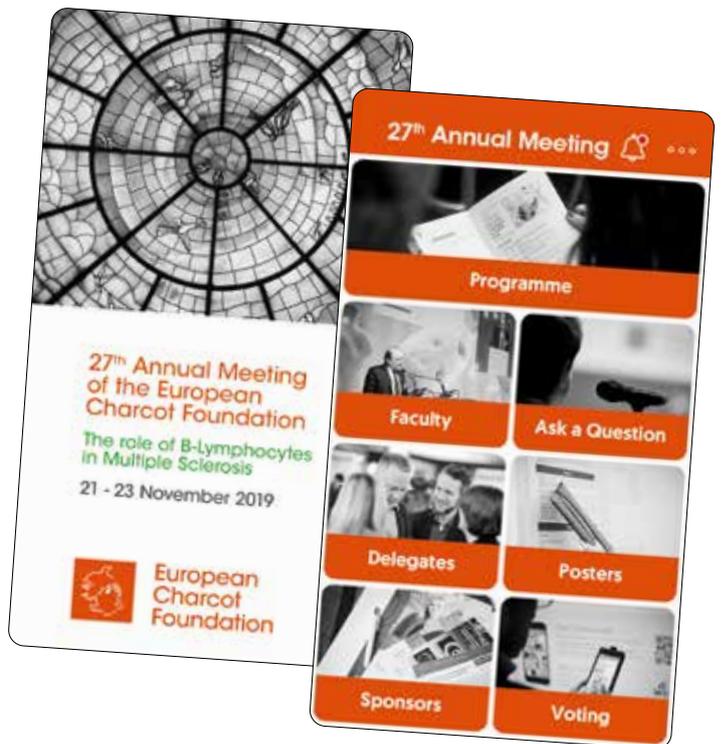
di demielinizzazione; un potenziale *target* di futuri farmaci è la molecola leucocitaria CD166, la cui attivazione (ALCAM, *Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*) promuove il passaggio nel SNC, attraverso meningi e barriera emato-encefalica (BEE), dei linfociti B pro-infiammatori;

- **l'azione dei linfociti B nel SNC** – numerose evidenze confermano che l'infiltrazione di linfociti B è molto abbondante nel SNC dei pazienti con SM, in particolare nei soggetti con malattia attiva e/o all'esordio, con localizzazione preferenziale nelle meningi e negli ampi spazi perivascolari attorno ai ventricoli cerebrali; da notare che l'infiammazione delle meningi può essere rilevata alla risonanza magnetica ad alta risoluzione poiché si associa ad un danno della BEE rilevabile come *enhancement* del gadolinio.

Per quanto riguarda, invece, l'effetto terapeutico di deplezione dei linfociti B nella SM, si è fatto il punto sui farmaci disponibili e sul loro impiego anche nella SM-PP.

Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab, ublituximab, ofatumumab) risparmiano le plasmacellule (che non esprimono CD20), mentre si ritiene che il loro obiettivo terapeutico "critico" nella SM possano essere le cellule B di memoria. L'effetto depletivo dei "monoclonali" è rapido nel sangue periferico, mentre è del tutto limitato negli organi linfoidi secondari.

Limitato è anche il loro passaggio attraverso la BEE. Ocrelizumab ha dato risultati positivi nella SM-PP (fase 3 studio ORA-



TORIO) e, al momento, è il solo farmaco approvato con tale indicazione. In conclusione, persistono incertezza sull'impiego degli anticorpi monoclonali anti-CD20, in particolare su quando iniziare il trattamento (risultati migliori si ottengono comunque con trattamenti precoci), sul dosaggio ottimale (manca ancora un biomarcatore affidabile) e per quanto tempo continuarne la somministrazione, anche per l'assenza di dati sufficienti di sicurezza a lungo termine.

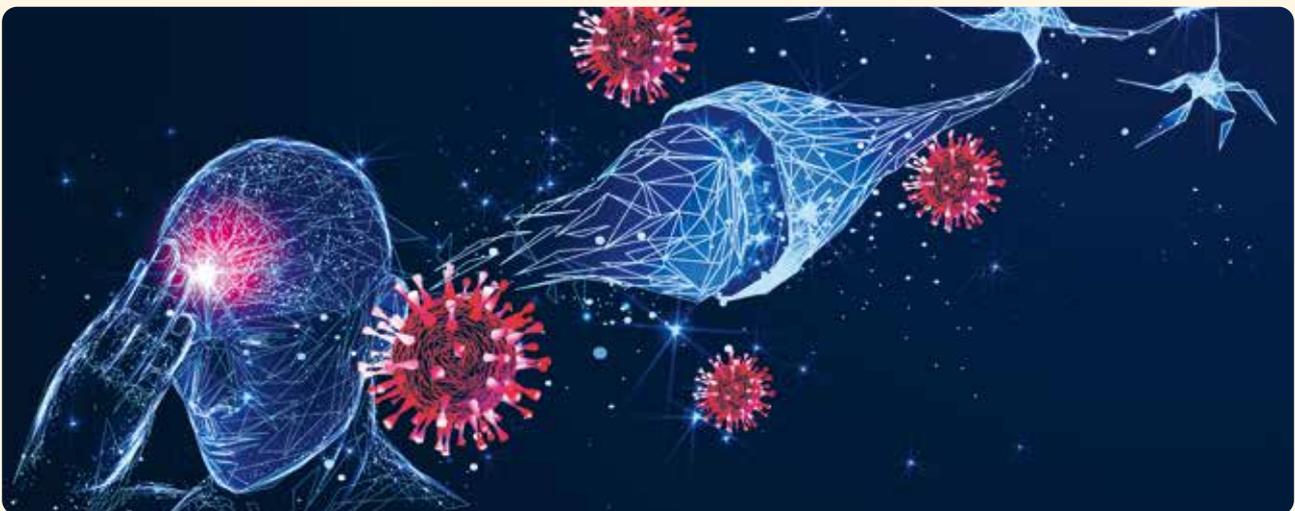


Paterson RW, Brown RL, Benjamin L *et al.*

The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings

Brain. 2020 Oct 1;143(10):3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.

Preliminary clinical data indicate that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is associated with neurological and neuropsychiatric illness. Responding to this, a weekly virtual coronavirus disease 19 (COVID-19) neurology multi-disciplinary meeting was established at the National Hospital, Queen Square, in early March 2020 in order to discuss and begin to understand neurological presentations in patients with suspected COVID-19-related neurological disorders. Detailed clinical and paraclinical data were collected from cases where the diagnosis of COVID-19 was confirmed through RNA PCR, or where the diagnosis was probable/possible according to World Health Organization criteria. Of 43 patients, 29 were SARS-CoV-2 PCR positive and definite, eight probable and six possible. Five major categories emerged: (i) encephalopathies (n = 10) with delirium/psychosis and no distinct MRI or CSF abnormalities, and with 9/10 making a full or partial recovery with supportive care only; (ii) inflammatory CNS syndromes (n = 12) including encephalitis (n = 2, para- or post-infectious), acute disseminated encephalomyelitis (n = 9), with haemorrhage in five, necrosis in one, and myelitis in two, and isolated myelitis (n = 1). Of these, 10 were treated with corticosteroids, and three of these patients also received intravenous immunoglobulin; one made a full recovery, 10 of 12 made a partial recovery, and one patient died; (iii) ischaemic strokes (n = 8) associated with a pro-thrombotic state (four with pulmonary thromboembolism), one of whom died; (iv) peripheral neurological disorders (n = 8), seven with Guillain-Barré syndrome, one with brachial plexopathy, six of eight making a partial and ongoing recovery; and (v) five patients with miscellaneous central disorders who did not fit these categories. SARS-CoV-2 infection is associated with a wide spectrum of neurological syndromes affecting the whole neuraxis, including the cerebral vasculature and, in some cases, responding to immunotherapies. The high incidence of acute disseminated encephalomyelitis, particularly with haemorrhagic change, is striking. This complication was not related to the severity of the respiratory COVID-19 disease. Early recognition, investigation and management of COVID-19-related neurological disease is challenging. Further clinical, neuroradiological, biomarker and neuropathological studies are essential to determine the underlying pathobiological mechanisms that will guide treatment. Longitudinal follow-up studies will be necessary to ascertain the long-term neurological and neuropsychological consequences of this pandemic.



Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA *et al.*

Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description

Brain. 2020 Oct 1;143(10):3089–3103. doi: 10.1093/brain/awaa239.

Since the appearance of the first case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) a pandemic has emerged affecting millions of individuals worldwide. Although the main clinical manifestations are respiratory, an increase in neurological conditions, specifically acute cerebrovascular disease, has been detected. We present cerebrovascular disease case incidence in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Patients were confirmed by microbiological/serological testing, or on chest CT semiology. Available data on co-morbidity, laboratory parameters, treatment administered, neuroimaging, neuropathological studies and clinical evolution during hospitalization, measured by the modified Rankin scale, were analysed. A bivariate study was also designed to identify differences between ischaemic and haemorrhagic subtypes. A statistical model of binary logistic regression and sensitivity analysis was designed to study the influence of independent variables over prognosis. In our centre, there were 1683 admissions of patients with COVID-19 over 50 days, of which 23 (1.4%) developed cerebrovascular disease. Within this group of patients, cerebral and chest CT scans were performed in all cases, and MRI in six (26.1%). Histological samples were obtained in 6/23 cases (two brain biopsies, and four arterial thrombi). Seventeen patients were classified as cerebral ischaemia (73.9%, with two arterial dissections), five as intracerebral haemorrhage (21.7%), and one leukoencephalopathy of posterior reversible encephalopathy type.

Haemorrhagic patients had higher ferritin levels at the time of stroke (1554.3 versus 519.2, $P=0.004$).

Ischaemic strokes were unexpectedly frequent in the vertebrobasilar territory (6/17, 35.3%).

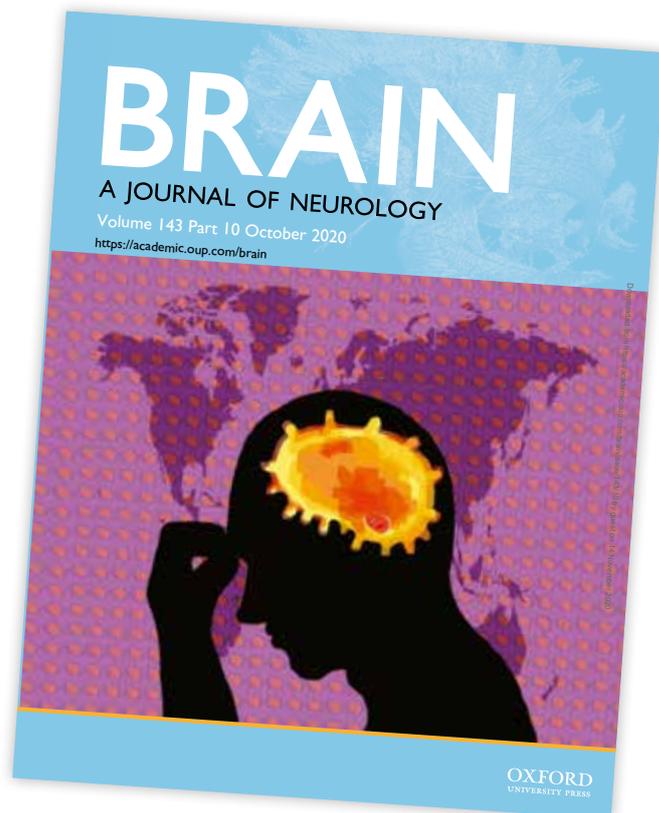
In the haemorrhagic group, a characteristic radiological pattern was identified showing subarachnoid haemorrhage, parieto-occipital leukoencephalopathy, microbleeds and single or multiple focal haematomas. Brain biopsies performed showed signs of thrombotic microangiopathy and endothelial injury, with no evidence of vasculitis or necrotizing encephalitis. The functional prognosis during the hospital period was unfavourable in 73.9% (17/23 modified Rankin scale 4–6), and age was the main predictive variable (odds ratio = 1.5; 95% confidence interval 1.012–2.225; $P=0.043$). Our series shows cerebrovascular disease incidence of 1.4% in patients with COVID-19 with high morbidity and mortality. We describe pathological and radiological data consistent with thrombotic microangiopathy caused by endotheliopathy with a haemorrhagic predisposition.



Sullo stesso fascicolo della rivista *Brain* sono stati pubblicati due interessanti articoli su possibili danni cerebrali correlabili all'azione del Coronavirus (CoV-2) sul sistema nervoso centrale e periferico. Curiosa la copertina del fascicolo che mostra, sullo sfondo del planisfero (a suggerire il carattere pandemico del COVID-19), un uomo in ombra il cui cranio è occupato da un'immagine "cerebriforme" del Cov-2). In effetti, dati clinici preliminari indicano che l'infezione SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) può associarsi con patologie acute neurologiche e neuropsichiatriche, a conferma di un "tropismo" del virus non soltanto respiratorio, ma forse addirittura sistemico.

Paterson *et al.* presentano una serie di 29 pazienti con infezione da COVID-19 certa, probabile o possibile, e che hanno manifestato complicanze neurologiche, quali encefalopatie (senza lesioni strutturali né alterazioni nel liquor), encefaliti, encefalomielite disseminata acuta con alterazioni emorragiche, mielite trasversa, *stroke* ischemico e sindrome di Guillain-Barré. Gli Autori sottolineano lo stato pro-trombotico nei casi con ictus ischemico e la "sorprendente" incidenza delle emorragie nell'encefalomielite disseminata acuta. Sono invero ormai ben dimostrati, anche in studi autoptici, i danni indotti da Cov-2 sui vasi polmonari (prevalentemente arteriti e trombosi, ma forse anche emorragie).

Fernández-Fernández *et al.* riportano, inoltre, un'incidenza di patologie cerebrovascolari nell'1,4% dei quasi 1.700 pazienti ricoverati con SARS-CoV-2 in un'area della Spagna con diffusione elevata del virus. Lo studio istologico (biop-



sie cerebrali) e radiologico di alcuni dei casi da loro osservati suggerisce una microangiopatia trombotica da danno endoteliale, potenzialmente correlabile al virus, con una coesistente predisposizione emorragica.

Interessante anche la lettura dell'editoriale di commento ai due articoli [Kullmann DM. *Editorial. Brain. 2020 Oct 1;143(10):2863*]. Premesso il carattere ovviamente retro-



spettivo dei due studi, si fa notare che la pandemia è in rapida evoluzione e non consente conclusioni definitive, anche perché nella “seconda ondata” l’incidenza e la tipologia di complicanze neurologiche potrebbero essere differenti. Si sottolinea inoltre l’enorme *gap* di conoscenze fisiopatologiche specifiche che limita fortemente la nostra capacità di prevenirle. Ad esempio, resta indefinito il ruolo e il possibile meccanismo del danno endoteliale verosimilmente indotto dal virus, così come le alterazioni della permeabilità emato-encefalica e la marcata produzione di citochine che accompagnano la possibile encefalomyelite. L'emergente

“neurologia da COVID-19” ha un estremo interesse anche per lo specialista che ha in cura pazienti con sclerosi multipla e positività per CoV-19, nei quali la comparsa di sintomi neurologici più o meno atipici potrebbe essere di non facile inquadramento diagnostico, considerando l'evoluzione imprevedibile della SM e la variabilità della sua espressione fenotipica. Infine, a conferma dell'estremo interesse sui rapporti tra cervello e Coronavirus, va segnalato che lo studio di Paterson *et al.* ha avuto oltre 30mila *download* ancora prima della pubblicazione formale, con un punteggio altimetrico che è stato il più alto di sempre per la Rivista.

IT/NONNI/0719/0022 - 08/07/2019

**SITO WEB**

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.

**TEAM**

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).

**APP**

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.

**PROGRAMMA**

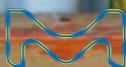
Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



MERCK

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preimpiegata contiene 132 microgrammi (36 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate 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.

Eccipienti con effetti noti: 7,5 mg di alcool benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Primo evento demielinizante

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

Sclerosi multipla recidivante

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidoso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart, 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. 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. 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

- 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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

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 trombocitica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombocitica 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 ad 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 in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede 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 in sede di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede 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 danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

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

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

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

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi,

circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif. L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

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

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL. Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo. È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi. Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza post-marketing non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza.

L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata. Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio. Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

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

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), 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 paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		depressione, insonnia		tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	cefalea		crisi convulsive*		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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		mialgia, artralgia		lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*	cellulite in sede di iniezione*	pannicolite (in sede di iniezione)

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, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Iperensione 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 neoptերina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanee 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, neoptերina 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 neoptերina, 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.

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

Absorbimento

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_{0-24} 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono 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) 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 alobutillica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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 proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106			
Stima di KM	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33			
Stima di KM	37,5%	20,6%	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
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

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. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. È possibile che non tutti i dispositivi iniettori 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

07/2020. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

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 € 1530,83

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8,00-20,00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.

REBIF®
DA OLTRE 20 ANNI
EFFICACIA E SICUREZZA
PER I PAZIENTI CON SMR¹



Rapidità di azione²: efficace alla MRI già dalla 4° settimana.



Efficacia a lungo termine³: efficace nel ritardare la progressione della disabilità a 15 anni.



Sicurezza in gravidanza e allattamento^{1*}: approvato per l'utilizzo in gravidanza, se clinicamente necessario, e in allattamento.



Profilo di sicurezza consolidato e ben caratterizzato^{1,3-9}:

- nessun caso riportato di PML
- nessun incremento del rischio di infezioni gravi
- nessuna alterazione nella risposta al vaccino antinfluenzale
- nessun incremento del rischio oncogenico.

¹L'esperienza relativa all'esposizione durante il 2° e 3° trimestre è molto limitata.

SMR: Sclerosi Multipla Recidivante - MRI: Magnetic Resonance Imaging - PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.

