

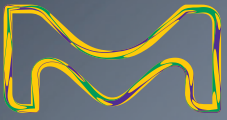
S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2
SUPPLEMENTO
N. 1 - 2018

- Sindrome delle gambe senza riposo
e sclerosi multipla *Ilaria Bartolomei* 3
- Strumenti per migliorare l'adesione alla terapia
e la qualità dello stato di salute, delle persone
malate di sclerosi multipla *Lorenzo Capone* 8
- Comorbidità in sclerosi multipla *Antonio Cortese* 13
- Lesioni midollari della sclerosi multipla:
imaging RM *Vincenzo Busillo* 18



Numero Verde
800-44.44.22

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



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



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

MERCK

SMILE

Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA

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

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

LITOGRAFTODI s.r.l.

Finito di stampare nel mese di maggio 2018

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



© Copyright 2018

Tutti i diritti riservati

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

In collaborazione con



Indice

Sindrome delle gambe senza riposo e sclerosi multipla

Ilaria Bartolomei

3

Strumenti per migliorare l'adesione alla terapia e la qualità dello stato di salute, delle persone malate di sclerosi multipla

Lorenzo Capone

8

Comorbidità in sclerosi multipla

Antonio Cortese

13

Lesioni midollari della sclerosi multipla: *imaging* RM

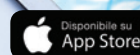
Vincenzo Busillo

18

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



medimay
COMMUNICATION

Sindrome delle gambe senza riposo e sclerosi multipla

Ilaria Bartolomei

UOC Neurologia IRCCS Bologna, Ospedale Bellaria

Introduzione

La sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome* - RLS) è un comune disturbo del sonno correlato al movimento, che colpisce fino al 5-10% della popolazione generale. Secondo i criteri standard rivisti, la diagnosi di RLS può essere stabilita quando sono soddisfatte le seguenti quattro caratteristiche cliniche:

1. sensazioni sgradevoli e spiacevoli alle gambe accompagnate da un bisogno di muoversi;
2. peggioramento dei sintomi durante il riposo;
3. sollievo dei sintomi con il movimento;
4. esacerbazione dei sintomi di sera o di notte ⁽¹⁾.

Anche se la condizione fu probabilmente descritta per la prima volta nel XVII secolo, gli studi clinici pionieristici furono condotti negli anni '40 da Ekbom, che riconobbe gli effetti avversi della RLS sul sonno e sulle condizioni diurne - per questo la sin-

drome delle gambe senza riposo è talvolta chiamata sindrome di Ekbom ⁽²⁾. Esistono due forme di RLS, la RLS idiopatica e quella secondaria. Nella RLS idiopatica l'esordio è solitamente prima dei 50 anni, mentre nella RLS secondaria è più tardivo. Nella RLS idiopatica il 40-90% dei pazienti riporta una storia familiare positiva, il che indica una forte influenza genetica. Gli studi hanno reso noto come ci sia una correlazione tra la RLS e la diminuzione delle riserve di ferro nel cervello, e come tale carenza di ferro centrale possa causare disturbi nel metabolismo della dopamina ⁽³⁾. Le condizioni che causano la RLS secondaria comprendono carenza di ferro, gravidanza e malattia renale allo stadio terminale. La prevalenza di RLS è aumentata in molte malattie come anemia da carenza di ferro, sclerosi multipla (SM), neuropatie, cefalee primarie, miastenia grave, artrite reumatoide, celiachia o malattie del fegato ⁽⁴⁾. Più recentemente, la ricerca ha dimostrato come la RLS influenzi negativamente il sonno, la funzione cognitiva

e la qualità di vita. Studi basati sulla popolazione generale che utilizzano i criteri diagnostici standard completi per la RLS indicano una prevalenza tra il 5% e il 10% nei Paesi industrializzati occidentali, e una minore prevalenza nelle popolazioni asiatiche. La RLS ha una vasta gamma di gravità, da minimamente fastidiosa e abbastanza rara a gravemente dirompente nella vita ⁽⁵⁾.

Topografia

Le sensazioni tipiche della RLS sono percepite bilateralmente e simultaneamente in profondità agli arti inferiori, dal ginocchio al malleolo; tuttavia è possibile che vengano percepite superficialmente, prevalentemente unilaterali o alternate tra le due gambe. Inoltre, in alcuni pazienti, i sintomi della RLS possono interessare altre parti degli arti inferiori come cosce, ginocchia o piedi, e questo avviene solitamente in concomitanza ad entrambe le gambe.

Gli arti superiori sono colpiti fino al 50% dei pazienti con RLS, general-

mente in soggetti con sintomi di RLS più gravi. Il coinvolgimento degli arti superiori è raramente la manifestazione iniziale della RLS e solitamente è preceduta dal coinvolgimento degli arti inferiori per molti anni. In casi eccezionali, che arrivano a mettere in discussione la diagnosi di RLS, le sensazioni possono anche diffondersi, irradiarsi o essere confinate in altre parti del corpo tra cui glutei, inguine, schiena, addome, zona lombare, tronco, petto, collo e faccia ⁽⁶⁾.

Terapia farmacologica

L'*International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) ha istituito una *Task Force* per sviluppare raccomandazioni basate sull'evidenza e basate sul consenso per il trattamento farmacologico a lungo termine della sindrome delle gambe senza riposo.

La *Task Force* ha esaminato i risultati di tutti gli studi sui trattamenti della RLS, con durata di 6 mesi o più, pubblicati dal 2011 per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti in pazienti con RLS.

La *Task Force* ha sviluppato linee guida basate sulla revisione di 61 documenti che rispondono ai criteri di inclusione, utilizzando uno schema modificato di classificazione delle evidenze.

Pregabalin è stato dimostrato essere efficace fino a 1 anno nel trattamento della RLS (evidenza di livello A); Pramipexolo, Ropinirolo e Rotigotina sono stati considerati efficaci fino a 6 mesi nel trattamento della RLS (livello A). Altri farmaci sono stati stabiliti come probabilmente efficaci (livello B) per periodi da 1 a 5 anni: Gabapentin enacarbil, Pramipexolo e Ropinirolo (1 anno), Levodopa (2 anni) e Rotigotina (5 anni).

A causa di problemi di sicurezza associati, Pergolide e Cabergolina non de-

vono essere utilizzate nel trattamento di RLS a meno che i benefici non superino chiaramente i rischi. Altre terapie farmacologiche hanno prove insufficienti a supporto del loro uso a lungo termine nel trattamento della RLS ⁽⁷⁾.

La *Task Force* IRLSSG ha anche sviluppato strategie basate sul consenso per la prevenzione e il trattamento delle complicanze (come aumento o perdita di efficacia, eccessiva sonnolenza diurna e disturbi del controllo degli impulsi) che possono svilupparsi con il trattamento farmacologico a lungo termine della RLS. L'uso di un agonista del recettore della dopamina o di un ligando del canale del calcio è raccomandato come trattamento di prima linea della RLS per la maggior parte dei pazienti e la scelta dell'agente dipende dalla gravità dei sintomi presentati dal paziente, dallo stato cognitivo, dalla storia e dalle comorbidità ⁽⁷⁾.

La sindrome delle gambe senza riposo nei pazienti con sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica, infiammatoria, demielinizzante del sistema nervoso centrale. La sua eziologia non è completamente chiara ed è caratterizzata dalla comparsa di deficit neurologici focali recidivanti o progressivi. È stata descritta un'associazione della SM con disturbi del sonno, come narcolessia, disturbo del comportamento del sonno REM, apnee notturne o insonnia.

Nella SM sono spesso presenti sintomi sensoriali e anche sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (RLS), come riportato per la prima volta da *Rae-Grant et al.* nel 1999.

I pazienti con SM descrivono i loro sintomi dolorosi come dolore urente, prurito, dolore elettrico o formicolio,

in modo simile al dolore descritto dai pazienti con RLS. I pazienti con SM localizzano solitamente i loro sintomi a gambe e piedi, tronco, braccia e mani ⁽⁸⁾.

Il primo studio epidemiologico sulla presenza di RLS nella sclerosi multipla è stato riportato da *Auger et al.* nel 2005 ⁽⁹⁾. Da quel momento sono stati pubblicati numerosi articoli incentrati sulla relazione tra RLS e SM. Negli studi pubblicati, la prevalenza di RLS nella SM è molto variabile, dal 13,3% al 65,1%; tutte le pubblicazioni hanno mostrato che la RLS prevale significativamente nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale ⁽³⁾.

Lo studio multicentrico italiano REMS ha individuato che nei pazienti con SM la RLS è associata all'età avanzata, ad una più lunga durata di SM e ad una disabilità più grave che, tra i sistemi funzionali delle EDSS, coinvolge specificamente quello piramidale e quello della sensibilità ⁽¹⁰⁾.

I tassi di prevalenza più alti di RLS sono stati trovati negli studi che utilizzano questionari autocompilati dai pazienti. Alcuni sintomi della RLS sono difficili da spiegare in risposta ad una breve domanda inclusa in un questionario. Ci sono alcuni sintomi di SM, come parestesie negli arti, sintomi sensoriali e anche i sintomi spastici, che assomigliano ai sintomi di RLS e, idealmente, la natura esatta dei sintomi della RLS dovrebbe essere verificata in un colloquio e in un esame neurologico da un medico con esperienza in RLS.

I pazienti che hanno partecipato allo studio eseguito da *Deriu et al.* compilando un questionario avevano dato un tasso di prevalenza del 45%; poi in seguito ad un'intervista, la frequenza della diagnosi di RLS è stata ridotta al 27% ⁽¹¹⁾.

Questi risultati suggeriscono che la

somministrazione di un questionario autocompilato può portare a numerosi falsi-positivi diagnostici. Anche le interviste personali senza esami neurologici possono dare risultati falsi-positivi; i sintomi di RLS possono anche essere diagnosticati erroneamente nei pazienti con ansia o depressione, se queste non sono state individuate correttamente ⁽³⁾.

Discussione

La bassa percentuale di pazienti SM con una storia familiare positiva per RLS, lo sviluppo di quest'ultima dopo la diagnosi di SM, una maggiore prevalenza nei pazienti SM rispetto a quella della popolazione generale e una relazione tra la presenza di RLS e punteggi più alti di EDSS suggeriscono che la RLS possa essere secondaria alla SM. Tuttavia, il possibile collegamento patologico tra SM e RLS non è chiaro ⁽³⁾.

Il legame tra i due disturbi può essere di *natura genetica*. Quattro geni sono stati associati alla RLS in studi di associazione *genome-wide*: BTBD9, MEIS1, PTPRD e MAP2KP/SCOR1. Non è noto, però, quale sia il possibile ruolo di questi geni nel determinare il decorso clinico della RLS e nemmeno è noto il motivo per cui questi geni correlati allo sviluppo della RLS siano più frequenti nella popolazione di pazienti con SM ⁽³⁾.

Diversi Autori hanno suggerito che la RLS nei pazienti con SM sia causata da *lesioni demielinizzanti* localizzate in aree responsabili dello sviluppo della RLS. È un'ipotesi molto speculativa, poiché l'esatto *background* anatomico della RLS non è ancora chiaro. Alcune analisi fatte in risonanza magnetica prima da *Manconi et al.* ⁽¹²⁾ poi da *Bruno et al.* ⁽¹³⁾ hanno suggerito che sia presente una degenerazione del midollo spinale di intensità maggiore



nei pazienti con SM associata a RLS. Le lesioni del midollo spinale possono essere un substrato anatomopatologico di RLS e dei movimenti periodici delle gambe durante il sonno (*Periodic Limb Movements of Sleep, PLMS*); tali movimenti sono stati osservati in pazienti con mielopatia trasversa e in pazienti con lesioni focali del midollo spinale, mentre la RLS è stata osservata in casi di mielite trasversa e la cosa più interessante è che il trattamento dopaminergico ha avuto successo in tutti questi casi.

Tale efficacia su RLS e PLMS nei pazienti con lesioni focali del midollo spinale suggerisce che la compromissione della trasmissione dopaminergica sia responsabile della comparsa dei sintomi.

La principale fonte della dopamina per il midollo spinale è l'area A11 dell'ipotalamo e una lesione spinale che distrugga le vie dopaminergiche discendenti porta allo sviluppo dei sintomi di RLS o PLMS ⁽¹⁴⁾.

Un'altra conseguenza di una lesione del midollo spinale è la distruzione delle vie sensoriali ascendenti; ciò porta a cambiamenti all'interno delle strutture corticali e subcorticali

responsabili delle funzioni sensoriali, come è stato mostrato in modelli animali e in soggetti umani. Questo processo è responsabile dello sviluppo del dolore neuropatico centrale nei pazienti dopo lesione del midollo spinale e può essere anche coinvolto nel generare i sintomi sensoriali di RLS in pazienti con lesioni spinali.

Quindi è plausibile l'ipotesi che la degenerazione delle vie spinali risultanti dal processo di demielinizzazione porti all'apparizione dei sintomi della RLS ⁽³⁾. L'analisi effettuata da *Connor et al.* dei tessuti cerebrali *post-mortem* di 11 pazienti con RLS e 11 controlli normali ha dimostrato una diminuita espressione delle proteine della mielina: la proteina basica della mielina (MBP, *myelin basic protein*), la proteina proteolipidica (PLP, *proteolipid protein*) e la 3'5'-ciclica fosfodrolasi (CNPasi). È stato anche trovato in quello stesso studio che i livelli di transferrina e di H-ferritina erano ridotti nella mielina dei pazienti con RLS, suggerendo una carenza di ferro nel SNC.

Gli Autori hanno riscontrato anche una diminuzione del volume delle strutture della sostanza bianca: corpo

calloso, cingolo anteriore e sostanza bianca che circonda il giro precentrale in scansioni cerebrali di risonanza magnetica di 23 pazienti con RLS rispetto a 23 controlli sani. Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con RLS sia presente un deficit di ferro nel SNC che si correla a un disturbo della mielinizzazione che può condurre alla comparsa di sintomi di RLS ⁽¹⁵⁾.

Tutti gli studi arrivano a correlare la RLS con la *carezza di ferro*, sia a livello periferico che nel sistema nervoso centrale (SNC) a partire dagli studi di prevalenza che mostrano che la RLS è preponderante nella popolazione di soggetti con anemia da carezza di ferro, in donatori di sangue così come tra coloro che hanno condizioni che portano a carezza di ferro, come la malattia renale allo stadio terminale o la gravidanza.

Nei pazienti con RLS risultano diminuiti la ferritina sierica e anche il ferro all'interno del sistema nervoso centrale: i livelli di ferro e ferritina sono diminuiti nel liquido cerebrospinale (CSF) dei pazienti con RLS rispetto a CSF dei controlli normali.

Negli studi di risonanza magnetica è stato scoperto che le riserve di ferro nel cervello nei pazienti con RLS risultano ridotte in accordo con i risultati di uno studio di ecografia transcranica della *substantia nigra* di pazienti con RLS ⁽¹⁶⁾.

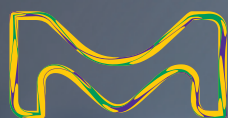
In contrasto con la RLS, dove sono stati trovati depositi di ferro nel SNC diminuiti, nel cervello dei pazienti con SM è stato descritto un accumulo di ferro; tali depositi sono stati trovati nelle seguenti strutture: nucleo caudato, *putamen*, talamo, *globus pallidus* e corteccia rolandica e non nelle strut-

ture cruciali per la produzione di dopamina, come la *substantia nigra* o la zona A11 dell'ipotalamo.

Hametner et al. hanno riscontrato un calo del carico di ferro nella sostanza bianca apparentemente normale (NAWM, *Normal Appearing White Matter*) nei pazienti con SM con malattia cronica e un aumento del carico di ferro ai margini delle lesioni attive della SM.

L'alto carico di ferro è stato trovato nell'area in cui si svolgono la demielinizzazione e la distruzione degli oligodendrociti. I risultati di tali studi dimostrano che l'accumulo di ferro non è equamente distribuito nel cervello dei pazienti affetti da SM ⁽¹⁷⁾.

Anche i dati raccolti negli studi autopsici confermano la diminuzione delle riserve di ferro nel cervello di pazienti con RLS e più di recente è stato trova-



REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.



Numero Verde
800-44.44.22

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

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

MERCK

to in studi sugli animali che la carenza di ferro porta ad alterazioni nella sintesi della dopamina nel mesencefalo. La trasmissione dopaminergica disordinata è probabilmente uno degli elementi più importanti nella fisiopatologia della RLS, come risulta dall'efficacia dei farmaci dopaminergici e dagli studi sui modelli animali con RLS. Disturbi del metabolismo del ferro, periferici e all'interno del SNC, riscontrati sia in pazienti con SM sia in pazienti con RLS, e alcuni studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che la carenza di ferro, fattore necessario per la mielinizzazione, può portare ad una mielinizzazione disordinata ⁽³⁾.

Conclusioni

La similitudine della sintomatologia tra RLS e SM è l'elemento principa-

le che ostacola l'analisi di prevalenza della RLS nella popolazione di pazienti SM.

Può accadere che il paziente non riferisca tale disturbo nel dettaglio, confondendolo con sintomi parestesici o con l'ipertono agli arti inferiori, oppure può accadere che il medico non abbia una buona familiarità con la RLS, per cui non riesca ad inquadrare in modo corretto il disturbo che il paziente prova a descrivere.

Questi due atteggiamenti da parte di paziente e medico conducono ad una mancata diagnosi di RLS.

Le analisi di neuroimmagini e di anatomia patologica effettuate per studiare l'associazione di RLS e SM sono molto interessanti; hanno provato ad individuare il meccanismo fisiopatologico della RLS e a valutare se la natura genetica, le lesioni di demie-

linizzazione o la carenza di ferro siano elementi comuni tra RLS e SM e se l'associazione tra le due patologie sia causale o casuale.

Vista la difficoltà ad individuare pazienti che presentino l'associazione delle due patologie, non è facile avere numeri di pazienti elevati per studiare la fisiopatologia, però la ricerca in questa direzione ha già individuato ottime basi di partenza per i prossimi studi.

L'elemento da non sottovalutare invece è la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica sulla RLS; anche quando non è ben chiaro se la sintomatologia sia da riferire alla SM o all'eventuale associazione con la RLS, si può utilizzare, *ex adiuvantibus*, il trattamento farmacologico per trattare il disturbo della RLS e allo stesso tempo definire la diagnosi ■

Bibliografia

1. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(5):534-9.
2. Ekbom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl*. 1945;158:1-122.
3. Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2015;22:15-22.
4. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*. 2016;86(14):1336-43.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1286-92.
6. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2012;320(1-2):26-31.
7. Garcia-Borreguero D, Kohonen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013;14(7):675-84.
8. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler*. 1999;5(3):179-83.
9. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(10):1652-3.
10. Italian REMS Study Group, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al. Multi-center case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52.
11. Deriu M, Cossu G, Molari A, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord*. 2009; 24(5):697-701.
12. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008;14(1):86-93.
13. Bruno E, Nicoletti A, Messina S, et al. Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a population based case-control study in Catania, Sicily. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):1018-21.
14. Telles SCL, Alves RC, Chadi G. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2):119-23.
15. Connor JR, Ponnuru P, Lee B-Y, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011; 12(6):614-9.
16. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2005;58(4):630-4.
17. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013; 74(6):848-61.

Strumenti per migliorare l'adesione alla terapia e la qualità dello stato di salute, delle persone malate di sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Centro delle malattie demielinizzanti, "Ospedale degli Infermi", Biella

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM), per le sue caratteristiche di cronicità e d'imprevedibilità, resta una malattia molto impegnativa per i pazienti e per i loro familiari, giacché comporta nel tempo l'assunzione continuata di trattamenti farmacologici, finalizzati a rallentare la progressione della futura disabilità, prevenire le ricadute e mantenere un'accettabile qualità di vita (QdV) ⁽¹⁾.

Aderenza alla terapia e qualità dello stato di salute

La tempestiva individuazione di una risposta subottimale al trattamento rappresenta un aspetto fondamentale della pratica clinica, perché consente di passare a farmaci alternativi, quando ancora è possibile rallentare la progressione della disabilità. È bene ricordare che un paziente si definisce aderente al trattamento se assume almeno l'80% del farmaco prescritto ⁽²⁾. Scarsa aderenza al trattamento significa essenzialmente non rispettare la prescrizione del medico per quan-

to riguarda la terapia da seguire, ovvero, omettere di assumere un farmaco, non fare la terapia per il tempo prescritto, non rispettare gli orari, solo per fare alcuni esempi. Anche il trattamento migliore può risultare inefficace a causa della scarsa aderenza così come può esporre il paziente a rischi completamente inutili, come lo sviluppo di resistenze, o l'insorgere di effetti collaterali dovuti all'interruzione improvvisa della terapia. Nella SM, come in altre malattie croniche, che richiedono un trattamento a lungo termine, un'aderenza subottimale può, quindi, determinare il fallimento della terapia e influire sul decorso della malattia.

La valutazione accurata e affidabile dell'aderenza a una terapia è sempre cruciale per mettere in atto un piano terapeutico efficace, per essere sicuri che i risultati osservati siano attribuibili al trattamento prescritto e per ottenerne il massimo beneficio dal punto di vista clinico. Le ripercussioni della scarsa adesione a un trattamento non sono solo cliniche, ma anche psi-

cosociali ed economiche: determinano un impatto negativo sulla QdV dei malati e uno sperpero di risorse del Sistema Sanitario. Il paziente non ottiene i benefici attesi in termini di salute, mentre la collettività acquista farmaci che non saranno mai assunti, con uno spreco economico non indifferente, risultando una delle principali cause di spesa inappropriata ⁽²⁾.

La mancata guarigione, infine, può dare luogo a ricadute e/o a ricoveri che potevano essere evitati se il paziente fosse guarito grazie ad una terapia correttamente eseguita.

C'è evidenza crescente del fatto che interventi volti a migliorare l'aderenza abbiano un impatto sulla salute della popolazione maggiore rispetto a quello che potrebbe avere qualunque possibile miglioramento terapeutico specifico. Invecchiamento della popolazione, aumento della cronicità e diminuzione delle risorse disponibili sono elementi che caratterizzano il quadro sanitario del nostro Paese, per cui il futuro della salute risulta anche influenzato dal fattore aderenza ai

trattamenti proposti dal medico.

La controprova viene da un recente studio retrospettivo canadese ⁽³⁾ che ha interessato una popolazione di 2.864 malati di SM, prevalentemente di sesso femminile e di età compresa fra 35 e 55 anni. L'adesione al trattamento è risultata il 66% del totale con ripercussioni positive in termini di visite mediche, per qualsiasi motivo e da cause correlate alla malattia demielinizzante e nel numero di ricoveri.

Gli Autori hanno concluso che i risultati della loro ricerca hanno dimostrato un impatto significativo della mancata aderenza sull'efficacia delle cure e sull'utilizzo di risorse del Sistema Sanitario per la gestione della SM. Inoltre, hanno sottolineato l'importanza di tenere in considerazione il fattore aderenza nella scelta del trattamento più adatto per ciascun malato. I pochi studi empirici sui farmaci iniettivi, modificanti il decorso della SM (DMTs, *Disease Modifying Therapies*), (le varie formulazioni di interferone e il glatiramer acetato), riportano una percentuale compresa tra il 13 e il 72% dei pazienti non aderenti alle terapie. L'ampia variabilità, che si riscontra in questi lavori, dipende dal disegno dello studio, dall'intervallo di *follow-up*, dalla definizione di aderenza e non aderenza, dal decorso della malattia e dal tipo di DMT ⁽⁴⁾.

Ci si sarebbe aspettati che la disponibilità di DMTs somministrabili per via orale, in aggiunta a quelle iniettabili per il trattamento della SM-RR, avesse migliorato la persistenza alla terapia, grazie a una maggiore accettabilità della via di somministrazione. Un recente studio ⁽⁵⁾ ha voluto verificare questo assunto nella *real life* e perciò ha confrontato la proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento con una DMT di prima linea iniettabile con quelli che hanno



fatto altrettanto per la terapia specifica con un farmaco orale, segnatamente dimetilfumarato e teriflunomide, durante un periodo di osservazione di almeno 1 anno. Lo studio, prospettico, multicentrico, osservazionale, ha incluso 520 soggetti, 262 (49.6%) in trattamento con una DMT iniettabile e 258 (50.4%) in terapia orale. Non si sono riscontrate differenze nella proporzione di pazienti che hanno interrotto la terapia tra i due gruppi (orale: $n = 62$, 24%; iniettabile: $n = 60$, 23%) e la più frequente ragione di interruzione è stata la comparsa di eventi avversi/effetti collaterali.

Più elevati punteggi basali di EDSS e l'età più giovane erano associati ad un maggiore tasso di interruzione. Il tempo di interruzione del trattamento non è risultato differente tra i due gruppi e non è stato influenzato dal tipo di DMT iniziata (orale vs iniettabile), suggerendo come la via di somministrazione di per sé non sia un significativo fattore predittivo di persistenza alla terapia di prima linea nella SM-RR.

Strumenti per massimizzare e misurare l'aderenza alla terapia e valutare la QdV

Per massimizzare l'adesione al trattamento, in modo che il paziente intraprenda quanto prima la terapia, ne comprenda nella sua interezza la finalità, i rischi e i benefici e la continui nel tempo, è necessario un paziente lavoro di condivisione tra il medico e il malato di SM. Nella pratica clinica quotidiana gli obiettivi del curante sono fondamentalmente diversi dalla persona malata di SM con cui interagisce. Quando propone un trattamento, il medico desidera per il suo paziente che il farmaco sia prima di tutto sicuro e proietta le sue attese terapeutiche sul lungo termine. Il malato invece, dopo aver accettato il suo stato di malattia e la necessità di avviare una terapia, richiede un farmaco efficace, semplice nell'uso e con meno effetti collaterali possibili, incentrando le sue attese prevalentemente sul breve termine. Nel prescrivere un trattamento, il neurologo, oltre che avere a mente la prevenzione del dan-



Figura 1. Le variabili che influenzano la qualità della vita dei malati di SM.

no cerebrale e l'accumulo di disabilità, deve tener presente, che il suo paziente deve mantenere un soddisfacente livello di QdV. Con questo termine intendiamo il completo stato di benessere fisico, mentale e sociale e non solo l'assenza di malattia o infermità⁽⁶⁾. L'impatto sulla vita di tutti i giorni della SM, una malattia cronica, che inizia tra i 20 e i 40 anni, dal decorso imprevedibile e con prospettive di severa invalidità, è seriamente influenzato da livelli crescenti di compromissione funzionale o disabilità, che si accumula nelle successive ricadute, con relativo aumento dell'EDSS (la scala correntemente usata per la misura della disabilità fisica), oltre le disfunzioni vescicali o intestinali causate da essa. L'attenzione del malato si focalizza, generalmente, sulla disabilità in aumento nel tempo; al contrario, l'individuo spesso trascurava sintomi, altrettanto importanti, quali i disturbi cognitivi e dell'umore, la fatica e il declino delle relazioni sociali, che contribuiscono al carico della malattia⁽⁷⁾. La figura 1 riassume le variabili che

influenzano la QdV dei soggetti malati di SM. Esistono "strumenti classici" che monitorizzano l'aderenza a una prescrizione terapeutica e altri che valutano la QdV dei malati di SM^(8,9). Non esiste un *gold standard* in grado di misurare l'adesione a un trattamento, perché i diversi metodi disponibili presentano tutti delle limitazioni, che ne compromettono l'utilizzo, quindi solo un approccio combinato di vari strumenti di rilevamento è in grado di offrire buoni risultati. Sistemi indiretti, come l'intervista al paziente o i diari, risentono molto della soggettività, perché i pazienti sono restii ad ammettere di essere poco aderenti; analogamente, l'analisi delle prescrizioni, dell'erogazione continuata a fronte del rimborso della ricetta, ed anche il conteggio delle pillole mancate nella confezione, non fornisce informazioni certe sull'assunzione del trattamento; le misurazioni dirette (del farmaco o dei suoi metaboliti oppure del *marker* biologico della malattia) non sono disponibili per tutti i presidi, hanno un costo elevato e richiedono, comun-

que, la disponibilità del soggetto. Non si può non citare, infine, il semplice questionario di quattro domande, che il neurologo può rivolgere al malato, la *Morisky Medication Adherence Scale*⁽⁹⁾, che lo aiuta a comprendere alcuni aspetti dell'aderenza alla terapia del suo paziente, riportato nella tabella 1. Per le complesse interazioni esistenti nella SM tra QdV, disturbi cognitivi, fatica e depressione, ai quali reciprocamente contribuiscono sia gli elementi fisici di disabilità sia le componenti psicologiche^(1,7,10), si usano generalmente, come strumenti di misurazione dei questionari, che riportano il sentire del paziente, circa tali problematiche. Ne esistono di specifici che considerano la complessità e le caratteristiche peculiari della malattia, puntualizzandone i vari aspetti, che condizionano la vita dei malati di SM. Accanto a questi ve ne sono di generici, usati anche per altre patologie, che valutano lo stato di salute, in termini di benessere psicofisico, indipendentemente dalla malattia, dall'età e dal trattamento.

MORISKY MEDICATIONS ADHERENCE SCALE*Morisky DE, et al. Med Care. 1986 Jan; 24:67-74*

- Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
- È indifferente agli orari in cui assume i farmaci?
- Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
- Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 e ogni negativa di 1.
I pazienti con punteggi di 1-2 sono considerati poco aderenti,
quelli con punteggio 3-4 sono considerati aderenti.

Tabella 1. Questionario per la comprensione di alcuni aspetti dell'aderenza alla terapia.

Dispositivi elettronici iniettivi, strumenti che migliorano l'aderenza al trattamento e la QdV

I dispositivi di tipo elettronico, usati attualmente per le DMTs iniettabili, si propongono come strumenti per

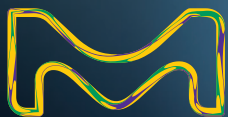
migliorare l'aderenza alla terapia e la qualità dello stato di salute, delle persone malate di SM. L'introduzione in commercio di essi ha aperto la strada alla valutazione oggettiva dell'aderenza al trattamento della SM⁽¹¹⁻¹³⁾.

Si tratta di presidi elettronici, tramite i

quali i pazienti si autosomministrano il farmaco, che permettono di identificare alcune barriere all'aderenza al trattamento.

Sono affidabili e di facile utilizzo, hanno ormai un costo contenuto, e quindi rientrano nelle politiche di rimborso dei farmaci associati.

Gli autoiniettori segnalano l'avvenuta apertura del flacone e se è stata o meno praticata l'iniezione. Hanno dimostrato di migliorare significativamente la tollerabilità delle punture, rispetto all'iniezione manuale, soprattutto tra le persone con manualità ridotta o con compromissione della vista o delle funzioni cognitive. Facilitano la somministrazione del farmaco per cui l'iniezione è eseguita in modo semplice e veloce con pochi gesti e l'ago rimane nascosto alla vista dell'utilizzatore. Il dispositivo memorizza le



Numero Verde
800-44.44.22

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

Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

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

MERCK

dosi assunte e aiuta il paziente stesso a evitare di saltare le iniezioni ⁽¹⁴⁾.

I dati sull'aderenza sono registrati in modo obiettivo dall'autoiniettore con modalità elettronica, quindi non sono soggetti ad errori attribuibili ad informazioni fornite dal paziente o dal caregiver, tramite i "classici" metodi di misurazione indiretti, utilizzati in passato ⁽⁸⁾.

Giacché un'aderenza ottimale è fondamentale nel trattamento della SM per identificare sin dall'inizio della terapia i possibili fattori predittivi di scarsa adesione al trattamento, negli ultimi anni si sono svolti diversi studi che hanno valutato l'aderenza, l'ef-

ficacia e la praticità del trattamento in pazienti con SM, che hanno utilizzato questi dispositivi elettronici per l'autoiniezione delle DMTs. In particolare, lo studio osservazionale SMART ⁽¹¹⁾, della durata di un anno, ha dimostrato che l'aderenza cumulativa al trattamento con IFN β -1a sottocute è stata molto elevata ($97,0 \pm 7,3\%$).

Questo lavoro ha confermato i risultati di due precedenti studi osservazionali di 12 settimane condotti con lo stesso auto-iniettore: il primo concludeva che il 90,3% aveva presentato un'aderenza superiore al 90% ⁽¹⁵⁾, mentre nel secondo l'88,2% dei malati di SM del campione si era sommi-

nistrato almeno l'80% delle punture previste e il 67% aveva eseguito tutte le iniezioni previste ⁽¹⁶⁾.

In conclusione, l'alto livello di aderenza alla terapia e il miglioramento della QdV con tali mezzi autoiniettivi, è associato ad *outcome* migliori, che comprendono una percentuale più elevata di pazienti liberi da recidive (79,5% a 1 anno), un tasso medio annualizzato di recidive più basso e una minore progressione di malattia.

Infine, non si sono rilevati problemi di sicurezza nell'uso dei dispositivi elettronici e i pazienti che li hanno usati, li hanno giudicati pratici e di facile utilizzo ⁽¹⁷⁾ ■

Bibliografia

1. Turpin KV, Carrol LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult Scler*. 2007;13(8):1038-45.
2. Klauer T, Zettl UK. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255 Suppl 6:87-92.
3. Gerber B, Cowling T, Chen G, et al. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:218-224.
4. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, et al. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a no experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(2):89-100.
5. Ferraro D, Camera V, Baldi E, et al. First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence. *Curr Med Res Opin*. 2018;1-5.
6. World Health Organization. The first ten years of the WHO. Geneva, Switzerland; 1958.
7. Patti F, Pappalardo A. Quality of life in patients affected by multiple sclerosis: a systematic review. In *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. VR. Preedy, RR Watson (Eds) Springer 2010.
8. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301.
9. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
10. Patti F, Pappalardo A, Montanari E, et al. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):180-5.
11. Bayas A, Ouallet JC, Kallmann B, et al; SMART study group. Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon beta-1a administered by RebiSmart® in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(8):1239-50.
12. Pozzilli C, Schweikert B, Ecarri U, Oentrich W; BetaPlus Study group. Supportive strategies to improve adherence to IFN β -1b in multiple sclerosis--results of the β Plus observational cohort study. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):120-6.
13. Zwibel H, Pardo G, Smith S, et al. A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(3):402-11.
14. Lugaresi A, Rottoli MR, Patti F. Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(9):1029-42.
15. Singer B, Wray S, Miller T, et al. Patient-rated ease of use and functional reliability of an electronic autoinjector for self-injection of subcutaneous interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(2):87-94.
16. Luganesi A, Florio C, Brescia-Morra V, et al. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon beta-1a using an electronic autoinjection device: a multicenter, open-label, phase IV study. *BMC Neurol*. 2012;12:7.
17. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(1):3-14.

Comorbidità in sclerosi multipla

Antonio Cortese

Dipartimento di Neuroscienze umane, "Sapienza" Università di Roma

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale a verosimile patogenesi autoimmunitaria.

Il danno alla mielina porta ad anomalie della conduzione, mentre il danno assonale è correlato alla perdita di funzione. I pazienti affetti da SM possono manifestare una varietà di sintomi in accordo all'area danneggiata, tra cui paralisi, spasticità, fatica, atassia, deficit cognitivo, alterazione delle sensibilità ed anomalie del controllo sfinterico. La SM, la cui insorgenza si verifica tipicamente durante la prima età adulta, è la malattia neurologica più comune sotto i 30 anni ed è la principale causa di disabilità non traumatica nei giovani adulti ⁽¹⁾. Tra i diversi fattori in grado di influenzare il decorso di malattia vengono annoverati il sintomo e l'età di esordio, il sesso, il tasso di ricaduta nei primi anni di malattia e la presenza di comorbidità associate ^(2,3).

Con il termine di comorbidità si intendono le patologie a decorso croni-

co associate alla SM. I quadri clinici che coinvolgono altri apparati o sistemi che sono sintomo della patologia, come ad esempio la vescica neurologica, vanno intesi come complicanze e non come comorbidità. Talvolta la distinzione tra patologia associata e complicanza non è però facile. Ad esempio, la depressione può essere da un lato correlata a cambiamenti microstrutturali in specifiche aree cerebrali legati alla SM, ma d'altro canto fattori psico-sociali non correlati direttamente ad essa possono incidere autonomamente rendendo tale condizione indipendente; talvolta, infatti, la depressione precede di anni l'esordio di malattia.

Prevalenza delle comorbidità in SM

La stima della prevalenza delle comorbidità in corso di SM varia ampiamente da studio a studio, a seconda del numero e tipo di patologie considerate e soprattutto in relazione alle caratteristiche della popolazione in esame ⁽³⁾. Una recente analisi sistematica ha evidenziato che le comorbidità

si presentano con relativa frequenza nei pazienti affetti da SM (Tab. 1).

Le patologie più frequentemente associate sono la depressione (23,7%), l'ansia (21,9%), l'ipertensione (18,6%), l'iperlipidemia (10,9%) e le patologie croniche polmonari (10,0%). Per ciò che concerne le patologie a carattere autoimmunitario le più frequenti sarebbero la psoriasi (7,7%) e le patologie tiroidee (6,4%). Molti degli studi da cui queste stime di meta-analisi sono state derivate hanno inoltre comparato i tassi di prevalenza con quelli della popolazione generale.

Globalmente i risultati sono inconsistenti, ma suggeriscono che i meningiomi, i tumori del tratto urinario, le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la sindrome del colon irritabile, l'epilessia, la depressione, l'ansia, il disturbo bipolare, la cataratta precoce e la sindrome delle gambe senza riposo, siano effettivamente più frequenti nel paziente SM rispetto alla popolazione generale ⁽³⁾.

Tuttavia tutti questi studi hanno l'importante limite di essere basati su una scarsa popolazione, che tra l'altro qua-

si sempre apparteneva al Nord America o all'Europa occidentale; pertanto il quadro non è assolutamente generalizzabile a tutta la popolazione di pazienti affetti da SM. Effettivamente solo alcuni Autori hanno indagato popolazioni di pazienti che raggiungevano un livello sufficiente di potenza

statistica ⁽³⁾. Tra questi, uno studio caso-controllo ha individuato come tra le patologie allergiche o autoimmunitarie le più frequentemente associate a SM siano la dermatite atopica (3,3%), l'asma (2,8%), l'uveite (1,3%) e le MICI (0,8%); la prevalenza di queste ultime due era, rispettivamente, 3 e 1,7

volte più alta nei pazienti SM rispetto ai controlli ⁽⁴⁾. Ancora, nei pazienti del registro NARCOMS ⁽⁵⁾ era presente all'esordio di SM almeno una comorbidità fisica nel 24% dei casi (più frequentemente ipertensione, patologie croniche polmonari e iperlipidemia) e psichiatrica nell'8,4%; a distanza mediamente di 7 anni, al momento della diagnosi, la prevalenza di comorbidità fisica o psichiatrica era aumentata, rispettivamente, al 35 e 18% dei casi. La prevalenza di uveite alla diagnosi (1,3%) o di MICI (1,6%) era simile rispetto allo studio precedente. Infine, uno studio canadese ⁽⁶⁾ ha evidenziato come le patologie associate più frequenti al momento della diagnosi fossero la depressione (19,1%), l'ipertensione (15,2%), le patologie croniche polmonari (12,1%) e l'ansia (11,1%). Tutte le comorbidità individuate erano più frequenti nei pazienti SM rispetto ai controlli (ad eccezione dell'iperlipidemia) e queste differenze erano presenti già 5 anni prima della diagnosi di SM. Il momento di insorgenza di eventuali comorbidità dopo la diagnosi di SM non è stato esaminato in maniera sistematica; sembrerebbe però, non sorprendentemente, che le patologie fisiche aumentino di prevalenza con l'aumentare dell'età del paziente (in particolare per diabete mellito, ipertensione, iperlipidemia ⁽⁷⁾, cardiopatia ischemica ⁽⁸⁾, fibromialgia ⁽⁹⁾ e sindrome del colon irritabile ⁽¹⁰⁾. Tale incremento non è stato d'altro canto osservato nel caso di comorbidità a carattere psichiatrico ⁽¹¹⁾. Globalmente tali dati individuano che, con relativa frequenza, almeno una comorbidità sarebbe presente al momento della diagnosi di SM e, in particolare, come l'ansia e la depressione andrebbero indagate con relativa priorità sia alla diagnosi, sia durante il decorso di malattia ⁽¹²⁾.

COMORBIDITÀ	STIMA MEDIA DI PREVALENZA DA META-ANALISI (%)
Abuso alcolico	14,8
Ansia	21,9
Asma	7,46
Autoimmunità	
- Spondilite anchilosante	1,78
- Diabete di tipo I	0,02
- MICI	0,78
- <i>Miastenia gravis</i>	0,20
- Psoriasi	7,74
- Artrite reumatoide	2,92
LES	2,90
Tireopatie	6,44
Disturbo bipolare	5,83
Cancro	
- Tutti i tipi	2,23
- Mammella	2,01
- Tiroide	0,48
- Vulva	0,67
- Pelle	0,48
- Mieloma multiplo	0,97
Aritmia cardiaca	4,5
Patologie croniche polmonari	10,0
Insufficienza cardiaca	1,8
Depressione	23,7
Diabete di tipo II	8,57
Epilessia	3,09
Fibromialgia	6,82
Patologie gastrointestinali	
- Sindrome del colon irritabile	12,2
- Epatite virale	3,45
Iperlipidemia	10,9
Ipertensione	18,6
Cardiopatia ischemica	2,50
Arteropatia periferica	2,40
Psicosi	4,3
Ictus (qualunque tipo)	3,28

Tabella 1. Prevalenza delle comorbidità in SM [adattato da Marrie RA et al. *Mult Scler* 2015. ⁽³⁾].

Effetti delle comorbidità sulla SM

L'effetto delle comorbidità sulla SM varia dal ritardo diagnostico di malattia, ai cambiamenti del quadro di risonanza magnetica, all'aumento del tasso di ricadute, della disabilità e della mortalità e alla ridotta qualità di vita⁽¹²⁾. Non da meno le patologie associate incrementano l'impegno sanitario ed il tasso di ospedalizzazione⁽¹²⁾.

Ritardo nella diagnosi di SM: la presenza di patologie vascolari, autoimmuni, muscolo-scheletriche, gastrointestinali, oculistiche e psichiatriche si è dimostrata associata ad un ritardo nella diagnosi di SM, soprattutto nei pazienti sotto i 25 anni, con un *range* temporale che va dai 4.5 anni per le patologie gastrointestinali fino a 10.3 anni per le patologie oculistiche⁽¹³⁾. In accordo con tale ritardo, nella stessa popolazione di pazienti è stato dimostrato un aumento del rischio di disabilità severa proporzionale al numero di patologie concomitanti alla diagnosi.

Tasso di ricaduta: uno studio ha dimostrato un rischio 2.6 volte maggiore di ricaduta di SM nei pazienti con almeno 3 malattie concomitanti rispetto a quelli senza alcuna comorbidità associata⁽¹⁴⁾.

Quadro di RM: una particolare attenzione va posta ai pazienti in cui concomita un quadro di emicrania o di ipertensione arteriosa per la possibile presenza di lesioni cerebrali di origine non infiammatoria. Chiaramente, la possibile presenza di modifiche del quadro radiologico non correlata a SM, come in questi casi, è talvolta tale da porre il clinico dinanzi a difficoltà in merito al monitoraggio terapeutico. Diversamente, la presenza di franca dislipidemia, ma anche isolati elevati livelli di colesterolo totale, LDL o trigliceridi è stata correlata con un

maggiore carico lesionale infiammatorio, un maggiore numero di lesioni captanti gadolino ed un maggiore grado di atrofia cerebrale, dimostrando un probabile effetto diretto sulla malattia⁽¹⁵⁾.

Grado di disabilità: diversi studi trasversali hanno dimostrato come la presenza di comorbidità condizioni negativamente la disabilità nella SM. Ad esempio, una correlazione negativa con le misure di funzione motoria e deambulazione è stata riscontrata con l'insulino-resistenza e con un alto indice di rischio cardiovascolare⁽¹⁶⁾. Ciononostante la natura trasversale di questi studi e lo scarso numero del campione limitano l'attendibilità del dato. Negli studi longitudinali è stato evidenziato però come, effettivamente, le patologie associate sarebbero in grado di accelerare l'accumulo di disabilità. In un recente studio, ad esempio, è stato dimostrato come le comorbidità cardiovascolari (diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica e arteropatia periferica) siano associate ad un maggiore rischio di disabilità motoria⁽¹⁷⁾. Ancora, in uno studio australiano la presenza di dislipidemia è stata correlata con il rischio di un maggiore punteggio di EDSS⁽¹⁸⁾.

Infine, al pari di quelle fisiche, anche la presenza di comorbidità a carattere psichiatrico si associa ad un maggiore rischio di progressione di disabilità⁽¹⁹⁾. È doveroso sottolineare come le patologie associate potrebbero incidere anche in termini di valutazione clinica erronea della disabilità legata alla sola SM e relativa progressione.

Qualità di vita: è stato ampiamente dimostrato come l'ansia e la depressione ma anche le patologie associate a carattere fisico siano in grado di ridurre diversi aspetti della qualità della vita. L'impatto delle prime sarebbe

maggiore, mentre le comorbidità fisiche avrebbero solo un minimo impatto diretto, agendo principalmente in modo indiretto e inducendo anch'esse a loro volta ansia, depressione e fatica. **Sopravvivenza:** la sopravvivenza media dei pazienti affetti da SM è migliorata nel tempo; ad oggi comunque resta inferiore a quella della popolazione sana di circa 5-7 anni.

La presenza di comorbidità riduce ulteriormente la sopravvivenza non semplicemente con effetto additivo⁽²⁰⁾. La presenza concomitante di depressione, diabete o cardiopatia ischemica è stata individuata come fattore associato ad un rischio maggiore di mortalità nei pazienti SM, senza peraltro conferire un maggior rischio rispetto alla popolazione di controllo (effetto puramente additivo). Al contrario, la mortalità per cause infettive o respiratorie è stata individuata come specificatamente più alta nei pazienti SM rispetto ai sani. Ad ogni modo, appare chiaro come la prevenzione, la diagnosi precoce ed il trattamento delle patologie concomitanti migliorino la sopravvivenza del paziente affetto da SM.

Trattamento della SM con comorbidità

Tutti i diversi *trial* clinici di valutazione delle terapie per la SM tipicamente escludono i pazienti con comorbidità, limitando quindi la nostra conoscenza in merito alla sicurezza e all'efficacia delle terapie in queste tipologie di pazienti. Ciononostante, gli studi osservazionali suggeriscono come effettivamente la presenza di patologie associate influenzi la scelta terapeutica. Ad esempio è stato dimostrato come all'incremento del numero di comorbidità associate corrisponda una ridotta probabilità di iniziare un trattamento per SM⁽²¹⁾. Sorprendentemente, però, la scelta della terapia non

era influenzata dal tipo di comorbidità, pur essendo nota la diversa influenza che i diversi farmaci operano su altre patologie. Ad esempio, nei *trial* registrati dell'IFN β -1b furono registrati alcuni casi di sospensione della terapia per la comparsa di instabilità emotiva e tentato suicidio; successivamente però fu dimostrato come l'IFN β non aumentava il rischio di depressione. Il trattamento con Fingolimod o Teriflunomide, d'altro canto, può indurre lo sviluppo di ipertensione secondaria. Inoltre, alcune terapie per la SM possono favorire la comparsa di autoimmunità secondaria. Ad esempio la terapia con IFN β o con Alemtuzumab è stata associata ad un maggiore rischio di autoimmunità tiroidea; il secondo è inoltre in grado di indurre, in casi molto rari, la comparsa di porpo-

ra trombocitopenica o nefropatia. Infine anche la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di un farmaco possono essere influenzate dalla presenza di comorbidità associate a SM. L'emicrania, ad esempio, è dimostrata essere fattore in grado di ridurre la tollerabilità alla terapia con IFN β , il quale conduce ad un peggioramento della frequenza e dell'intensità degli attacchi cefalalgici. Ancora, il diabete aumenta la probabilità di edema maculare in corso di terapia con Fingolimod. Nel complesso i dati in merito allo spettro delle diverse comorbidità associate a SM appaiono relativamente eterogenei, spesso non conclusivi e talora discordanti, soprattutto, al di là dei dati di prevalenza, in merito ai possibili effetti sul decorso di malattia. È auspicabile che la ricerca sia in grado in futuro di

colmare le importanti lacune sulla nostra conoscenza della reale epidemiologia delle comorbidità nella SM ⁽³⁾. Appare però chiaro, dai dati esaminati, come le comorbidità possano effettivamente avere un effetto biologico diretto sulla SM, forse inducendo un'accelerata neurodegenerazione, una remielinizzazione meno efficiente o un incremento dell'attivazione immunitaria periferica ⁽¹²⁾. Per concludere, la nostra comprensione della complessità e dello spettro delle comorbidità in corso di SM è decisamente migliorata nel corso degli anni ed appare ormai chiaro come il monitoraggio ed il trattamento delle comorbidità, supportati da un'equipe multidisciplinare, siano un processo fondamentale per migliorare gli *outcomes* del paziente affetto da SM ■

Bibliografia

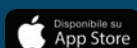
1. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(12 Suppl 6): S3-7.
2. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91.
3. 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.
4. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune disease prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based study. *Mult Scler*. 2010;16(7):855-61.
5. Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G, et al. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(2):135-41.
6. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2016 Mar 9. pii: 10.1212/WNL.0000000000002481.
7. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in MS: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, hyperlipidemia. *Mult Scler*. 2012;18(9):1310-9.
8. Marrie RA, Fisk J, Tremlett H, et al. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(2):120-128.
9. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The incidence and prevalence of fibromyalgia are higher in multiple sclerosis than the general population: a population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):162-7.
10. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. *Neuroepidemiology*. 2013;40(2):85-92.
11. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS versus the general population. *Neurology*. 2015;85(22):1972-9.
12. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patients care. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):375-382.
13. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009;72(2):117-24.
14. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148573.
15. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2011;8:127.
16. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1176-83.
17. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-7.
18. Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B, et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Mult Scler*. 2014;20(13):1737-44.
19. Tinghög P, Björkenstam C, Carstensen J, et al. Co-morbidities increase the risk of disability pension among MS patients: a population-based nationwide cohort study. *BMC Neurol*. 2014;14:117.
20. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(3):240-7.
21. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(14):1287-95.

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



Collegati al sito della rivista www.smilejournal.it, oppure scarica l'*app* e sfoglia la rivista sui tuoi dispositivi!



Medifmay
COMMUNICATION

Lesioni midollari della sclerosi multipla: *imaging RM*

Vincenzo Busillo

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

Introduzione

L'utilizzo della risonanza magnetica per visualizzare le lesioni nella sclerosi multipla a livello del midollo risale agli anni '80. In genere la sclerosi multipla midollare è associata a lesioni cerebrali ma ben il 20% dei pazienti con lesioni spinali non ha lesioni intracraniche. Nel midollo osserviamo lesioni sia della sostanza bianca sia della sostanza grigia. La risonanza magnetica mostra anomalie nel 95% dei pazienti con sclerosi multipla⁽¹⁻³⁾. Il protocollo di *imaging RM* per il midollo spinale deve prevedere immagini T1-pesate, STIR (*Short T1 Inversion Recovery*), T2 con mdc⁽⁴⁾. L'*imaging RM* è estremamente importante per la diagnosi^(5,6) come indicato dai criteri di McDonald, introdotti nel 2001 e periodicamente revisionati (ultima proposta di revisione nel 2017 – Tab.1)⁽⁷⁾. La risonanza magnetica viene utilizzata per dimostrare la disseminazione della lesione nel tempo (DIT) e nello spazio (DIS)⁽⁴⁾. I criteri di risonanza magnetica attualmente riconosciuti per DIS sono i seguenti:

- Almeno 1 lesione T2 in almeno 2 delle 4 posizioni considerate caratteristiche per la SM (juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale e del midollo spinale).
- Se l'*imaging* cerebrale non riesce a dimostrare la DIS, l'*imaging* del midollo spinale può essere utile nel dimostrare una minima lesione iperintensa pesata in T2 di 3 mm o maggiore dimensione, meno di 2 corpi vertebrali in lunghezza e che coinvolgono meno della croce cordonale-sezione.

I criteri di risonanza magnetica per DIT sono i seguenti:

- Una nuova lesione T2-pesata e/o gadolinio-*enhancing* sulla risonanza magnetica di *follow-up*, con riferimento alla risonanza magnetica al basale indipendentemente dal tempo di *imaging* iniziale
- Presenza simultanea di lesioni asintomatiche del gadolinio e lesioni non modificanti in qualsiasi momento

Sindrome radiologicamente isolata (RIS)

La RIS (*Radiologically Isolated Syndrome*) descrive i casi in cui i criteri di *imaging* di McDonald rispondono a DIT e DIS ma mancano di corrispondenti sintomi clinici. L'esatto significato è ancora oggetto di dibattito. Alcuni Autori hanno suggerito che questo potrebbe rappresentare uno stadio precedente alla sindrome clinicamente isolata (CIS). In una vasta revisione della letteratura sulla RIS, Granberg *et al.* sottolineano che circa due terzi dei casi mostrano una progressione radiologica e un terzo sviluppa sintomi clinici al *follow-up* a 5 anni. Sottolineano inoltre che la conversione clinica è più probabile quando sono presenti lesioni del midollo cervicale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per determinare la stratificazione del paziente e definire il ruolo dei farmaci modificanti la malattia in RIS⁽⁸⁾.

Tomografia computerizzata

Poiché la scansione della tomografia computerizzata (TC) ha scarsa sensi-

NUMERO DI LESIONI ED EVIDENZA CLINICA OBIETTIVA		DATI AGGIUNTIVI PER LA DIAGNOSI DI SM
≥2 attacchi [†]	≥2 (DIS)	nessuno*
≥2 attacchi [†]	1	nessuno* oppure un ulteriore attacco clinico che implica una diversa localizzazione del SNC o della RM (DIS)
≥2 attacchi [†]	1	Disseminazione nello spazio (DIS) dimostrata da un ulteriore attacco clinico che coinvolge una diversa localizzazione nel SNC o dalla risonanza magnetica
1 attacco [†]	≥2 (DIS)	un secondo attacco clinico e lesione RM (DIT) oppure presenza di specifiche bande oligoclonali nel liquor**
1 attacco [†]	1	un ulteriore attacco clinico che interessa una nuova localizzazione del SNC o lesione RM (DIS) e un ulteriore attacco clinico o lesione RM (DIT) oppure presenza di specifiche bande oligoclonali nel liquor**

† Attacco, recidiva, esacerbazione (quando è il primo episodio) e sindrome clinicamente isolata (CIS) sono sinonimi.

* Non sono richiesti test aggiuntivi per dimostrare la diffusione nello spazio e nel tempo. Inoltre, l'*imaging* RM o l'esame del LCS devono essere presi in considerazione in pazienti con evidenza clinica e *imaging* RM insufficiente a sostegno della sclerosi multipla con una presentazione diversa da una tipica sindrome clinicamente isolata o con caratteristiche atipiche

** La presenza di bande oligoclonali specifiche del LCS non dimostra la disseminazione nel tempo di per sé ma può sostituire il requisito per la dimostrazione di questo parametro

Tabella 1. 2017 - Proposta di revisione dei criteri McDonald: attacco iniziale⁽¹⁷⁾.

bilità, il rilevamento, la valutazione e la caratterizzazione delle lesioni e dei *pattern* di miglioramento della SM sono limitati con questa modalità. Di conseguenza, con l'avanzamento della risonanza magnetica, la valutazione del midollo spinale mediante scansione TC assiale è stata abbandonata. Nelle scansioni TC, le lesioni grandi e simili possono occasionalmente imitare una neoplasia, e caratterizzarle può essere difficile. Neoplasie primarie e secondarie del midollo spinale (astrocitomi, ependimomi), infezione, mielite trasversa, infarto acuto, sarcoidosi e lupus eritematoso sistemico (LES) possono simulare placche SM demielinizzanti su scansioni TC.

Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica supera di gran lunga la scansione TC nella capacità di evidenziare la patologia intramidollare. La risonanza magnetica è attualmente utilizzata per l'indagine di prima linea sulla SM spinale⁽⁶⁾.

Le placche, a seconda dell'età, vengono visualizzate come aree di intensi-

tà di segnale più basso in T1, possono assumere varie forme ed in genere non occupano più di due segmenti vertebrali in lunghezza⁽⁹⁾ (Fig. 1).

La maggior parte delle placche appaiono iperintense nelle immagini pesate in T2.

Il midollo spinale può anche apparire

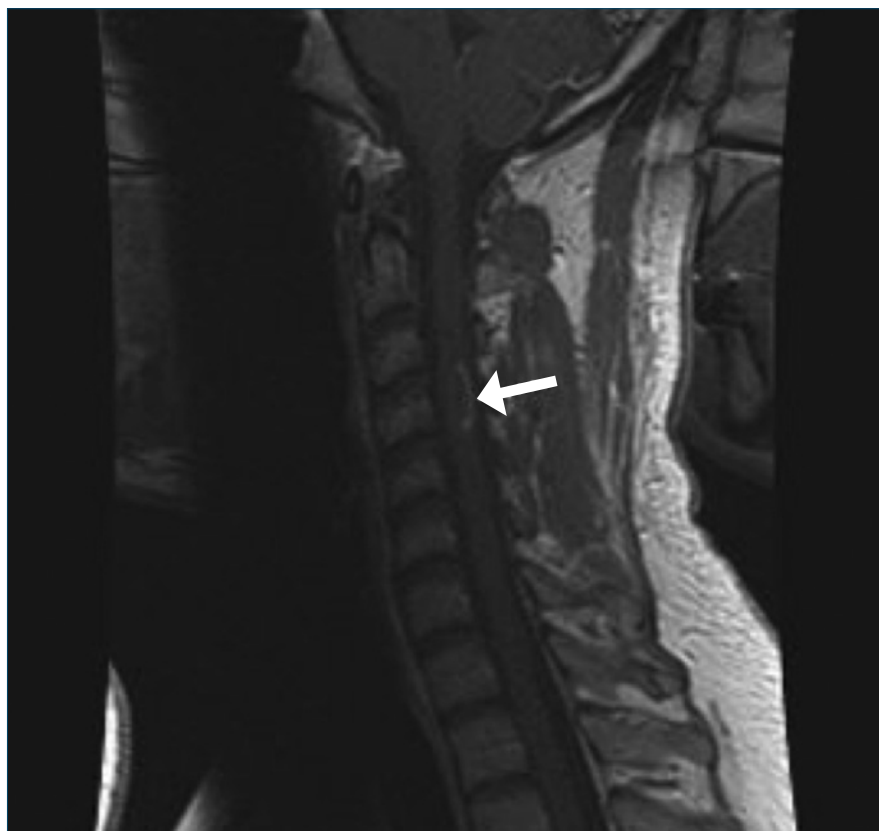


Figura 1. Immagine sagittale, pesata in T1, a seguito del contrasto del gadolinio che mostra un potenziamento arciforme lungo il bordo della placca, tipico della demielinizzazione.

allargato localmente in caso di malattia attiva mentre le lesioni croniche evidenziano spesso atrofia midollare ⁽¹⁰⁾. Il midollo spinale può presentare un rigonfiamento focale che in genere è espressione di malattia attiva ⁽¹¹⁾.

Le lesioni attive più grandi possono presentare edema esteso con espansione del cordone associato. Le lesioni croniche, al contrario, dimostrano spesso atrofia cordonale focale. Le lesioni spinali di solito coesistono con placche cerebrali concomitanti più gravi. Ben il 20% delle lesioni spinali SM sono isolate. Il restringimento del midollo spinale a causa dell'atrofia è presente nel 10% dei pazienti con coinvolgimento midollare ^(10,12,13) (Figg. 2 e 3). I rigonfiamenti midollari riscontrabili nella sclerosi multipla possono simulare una neoplasia. Le sequenze FLAIR hanno una sensibilità inferiore rispetto alle sequenze di *spin-echo* per la rilevanza delle lesioni demielinizzanti midollari ⁽¹³⁾.

La captazione di contrasto nell'*imaging* RM da parte delle lesioni nella sclerosi multipla è un importante marker di infiammazione ed è utile nel *work-up* diagnostico e nel monitoraggio della malattia ^(14,15). Tali lesioni hanno densità protonica e tempi di rilassamento più brevi rispetto alle lesioni non captanti contrasto.

I mezzi di contrasto basati sul gadolinio possono indurre presenza della fibrosi nefrogenica sistemica (NSF), nota anche come dermopatia nefrogenica fibrosante (NFD). La malattia si è verificata in pazienti con insufficienza renale da moderata a stadio terminale dopo aver ricevuto un mezzo di contrasto a base di gadolinio per migliorare le scansioni MRI o MR angiografiche (MRA). L'NSF/NFD è una malattia debilitante e talvolta fatale. Le caratteristiche includono macchie rosse o scure sulla pelle; bruciore,

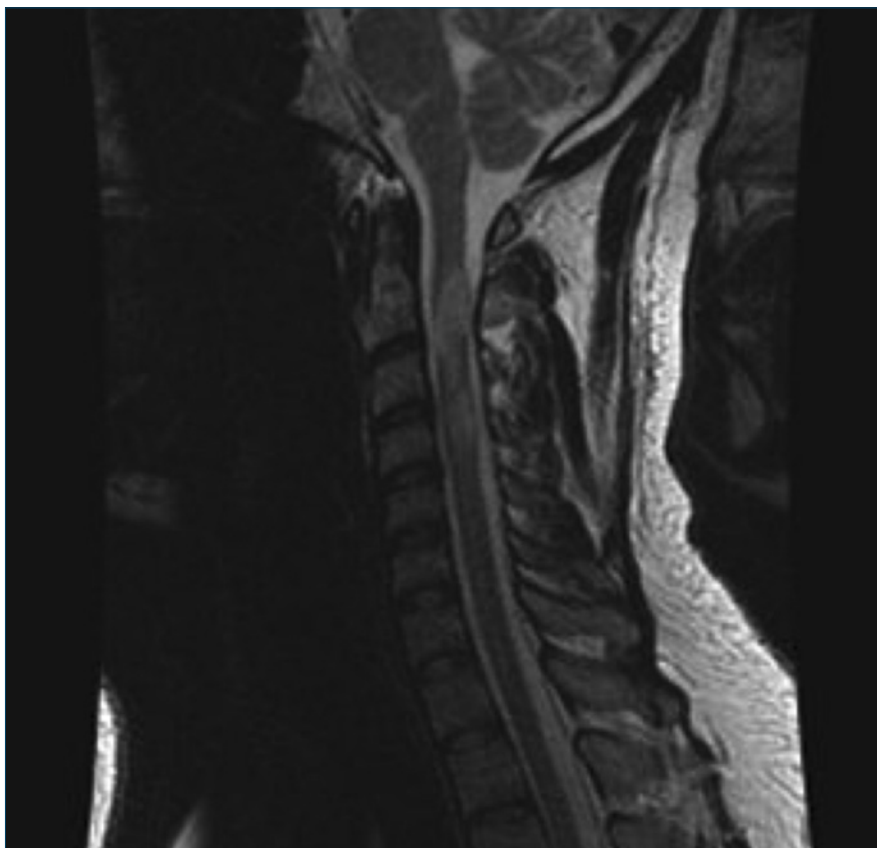


Figura 2. Immagine sagittale, T2-pesata che mostra aree di iperintensità del segnale nel midollo spinale cervicale e nel ponte.



Figura 3. Immagine sagittale, T2-pesata che mostra un'area focale di atrofia del midollo spinale in un paziente con sclerosi multipla di vecchia data.

prurito, gonfiore, indurimento e tensione della pelle; macchie gialle sulla sclera; rigidità articolare con difficoltà a muovere o raddrizzare braccia, mani, gambe o piedi; dolore profondo nelle ossa dell'anca o nelle costole, debolezza muscolare.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale è posta principalmente con:

- **Neoplasie primarie o metastatiche del midollo spinale:** in tal caso la presenza di cisti o emorragie orientata verso tali patologie.
- **ADEM:** in tale patologia, a decorso

monofasico, è concomitante la presenza di lesioni cerebrali, è presente un miglioramento del quadro neuroradiologico nei periodi successivi ed in anamnesi in genere è presente un processo infettivo nelle settimane precedenti.

- **Sarcoidosi:** è presente in genere un coinvolgimento della pia madre.
- **Mielite trasversa**
- **NMOSD (neuromielite ottica):** anticorpi antiacquaporina nel 70-80%; lesioni midollari >3 segmenti, area postrema, periventricolari, tronco, talamiche, n. ottico.
- **Infarto:** in genere presente a livello

toracico con coinvolgimento iniziale del territorio di irrorazione della arteria spinale anteriore (sostanza grigia anteriore).

- **Vasculite:** valutare le caratteristiche cliniche e l'anamnesi. Spesso sono presenti lesioni multiple.
- **Mielite da radiazioni:** in genere necessarie dosi superiori a 4000 cGy con periodo di latenza da 1 a 3 anni.
- **Fistola artero-venosa:** in genere a livello toraco-lombare in età superiore a 50 anni con anamnesi positiva per rachialgia. È presente un interessamento di un segmento molto lungo ■

Bibliografia

- Galler S, Stellmann JP, Young KL, et al. Improved Lesion Detection by Using Axial T2-Weighted MRI with Full Spinal Cord Coverage in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(5):963-9.
- Cohan S, Chen C, Baraban E, et al. MRI utility in the detection of disease activity in clinically stable patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of a community based cohort. *BMC Neurol.* 2016;16(1):184.
- Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(4):410-8.
- Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):394-401.
- Consortium of Multiple Sclerosis Centers. Consortium of MS Centers MRI Protocol for the Diagnosis and Follow Up of MS. Available at <http://c.ymcdn.com/sites/www.ms-care.org/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEE07B/mriprotocol2009.pdf>. Accessed: January 31, 2014.
- Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6):327-38.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
- Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, et al. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler.* 2013;19(3):271-80.
- Agosta F, Absinta M, Sormani MP, et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain.* 2007;130(Pt 8):2211-9.
- Filippi M, Bozzali M, Horsfield MA, et al. A conventional and magnetization transfer MRI study of the cervical cord in patients with MS. *Neurology.* 2000;54(1):207-13.
- Filippi M. Enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6(5):320-6.
- Rocca MA, Horsfield MA, Sala S, et al. A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes. *Neurology.* 2011;76(24):2096-102.
- Stevenson VL, Gawne-Cain ML, Barker GJ, et al. Imaging of the spinal cord and brain in multiple sclerosis: a comparative study between fast FLAIR and fast spin echo. *J Neurol.* 1997;244(2):119-24.
- Poonawalla AH, Hou P, Nelson FA, et al. Cervical spinal cord lesions in multiple sclerosis: T1-weighted inversion-recovery MR imaging with phase-sensitive reconstruction. *Radiology.* 2008;246(1):258-64.
- Blystad I, Håkansson I, Tisell A, et al. Quantitative MRI for Analysis of Active Multiple Sclerosis Lesions without Gadolinium-Based Contrast Agent. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(1):94-100.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Primo evento demielinizante

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

Sclerosi multipla recidivante

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

Popolazione pediatrica

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

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Microangiopatia trombotica (TMA)

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

Depressione e ideazioni suicide

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

Disturbi di tipo epilettico

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

Malattia cardiaca

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

Necrosi sul sito di iniezione

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

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

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

Disfunzione epatica

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

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

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

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

Alterazioni degli esami di laboratorio

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

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

Disturbi della tiroide

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

Grave insufficienza renale o epatica e grave mielosoppressione

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

Anticorpi neutralizzanti

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

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

Altre forme di sclerosi multipla

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

Alcool benzilico

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco delle reazioni avverse

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

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

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancytopenia*	
Patologie endocrine			Disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche*	
Patologie epatobiliari	Aumento asintomatico delle transaminasi	Rialzo delle transaminasi di grado severo	Epatite con o senza ittero*	Insufficienza epatica* (vedere anche paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia		Tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Crisi epilettiche*		Sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			Disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			Eventi tromboembolici*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea*		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 al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale	Dolore al sito di iniezione, astenia, brividi, febbre	Necrosi al sito di iniezione, nodulo al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione, infezione al sito di iniezione*, aumento della sudorazione*	Cellulite al sito di iniezione*	

Popolazione pediatrica

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

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiri, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, emorragia 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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 beta-2-microglobulina e neopterin 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, neopterin 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 neopterin, beta-2 microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

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

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco. I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

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

* tiw – tre volte alla settimana

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

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti

trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC₀₋₂₄ 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 safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. È stato condotto uno studio di tossicità embrio-fetale nelle scimmie che ha mostrato l'assenza di effetti sulla riproduzione. Sulla base di osservazioni con altri interferoni alfa e beta non si può escludere un aumentato rischio di aborto. Non sono attualmente disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preimpilata 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 ghiera (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preimpilata è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. È possibile che non tutti i dispositivi iniettore siano disponibili. Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited

56, Marsh Wall

London E14 9TP

Regno Unito

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

EU/1/98/063/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

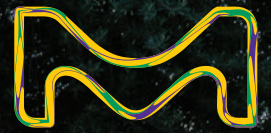
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2015

Classe A RR
Nota 65
Prezzo al pubblico 1.696,21 Euro (IVA inclusa)
Prezzo Ex-factory 1.027,75 Euro (IVA esclusa)
Il prezzo indicato non comprende le riduzioni temporanee (determinazioni ALFA 2006-2007)

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

REBIF È L'ESPERIENZA CHE FA LA DIFFERENZA.¹⁻⁸



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

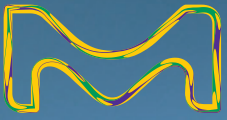
Depositato presso l'UIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: ITREB0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

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

MERCK

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



Numero Verde
800-44.44.22

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

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



Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

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

MERCK



Aggiornamenti sulla terapia della sclerosi multipla a portata di click!



L'app per rimanere aggiornato

Scarica l'App!



Su ogni numero articoli originali, interviste ai Centri SM sul territorio nazionale, brevi rassegne bibliografiche sulle più recenti evidenze della letteratura in tema di diagnosi e terapia della SM.

www.smilejournal.it