

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3
SUPPLEMENTO
N. 1 - 2019

L'approccio pragmatico nella ricerca clinica:
arricchire il valore delle evidenze scientifiche
per guidare le decisioni mediche

Laura Brambilla

2

Il ruolo dei neurofilamenti come biomarcatori
nella sclerosi multipla

Gloria Dalla Costa

6

Sclerosi multipla in età pediatrica:
gestione e trattamento a lungo termine

Damiano Baroncini

12

 **L'intervista a...**

Dott. G. Gusmaroli, Dott. L. Capone, Dott.ssa E. Schintone
Centro Sclerosi Multipla, Ospedale degli Infermi, Biella

16

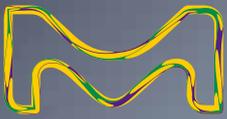
La gestione clinica dell'ipertono nel paziente
affetto da sclerosi multipla

Sabrina Fabbri

22

 **RASSEGNA**
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

26



Numero Verde
800-44.44.22

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



Device



Assistenza



Informazioni
e consigli



REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.



Servizi



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

MERCK

Sclerosi Multipla **I**nformazione **L**etteratura **E**videnze
www.smilejournal.it
TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLAANNO 3 - **SUPPLEMENTO N. 1 - 2019****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 marzo 2019

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



© Copyright 2018 - Tutti i diritti riservati

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Indice

L'approccio pragmatico nella ricerca clinica:
arricchire il valore delle evidenze scientifiche
per guidare le decisioni mediche

Laura Brambilla

2

Il ruolo dei neurofilamenti come
biomarcatori nella sclerosi multipla

Gloria Dalla Costa

6

Sclerosi multipla in età pediatrica:
gestione e trattamento a lungo termine

Damiano Baroncini

12



*Centra Sclerosi Multipla,
Ospedale degli Infermi, Biella*

Dott. G. Gusmaroli

Dott. L. Capone

Dott.ssa E. Schintone

16

La gestione clinica dell'ipertono nel
paziente affetto da sclerosi multipla

Sabrina Fabbri

22

RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

26

L'approccio pragmatico nella ricerca clinica: arricchire il valore delle evidenze scientifiche per guidare le decisioni mediche

Laura Brambilla

UO Malattie Autoimmuni e Neuromuscolari, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Gli straordinari progressi della ricerca scientifica permettono un continuo aggiornamento delle conoscenze sui processi patologici di malattia, favorendo una più rapida e precoce diagnosi e lo sviluppo di numerosi trattamenti efficaci. Di fronte all'ampia disponibilità di dati scientifici, l'affidabilità dei risultati degli studi clinici è essenziale per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria.

In questo scenario in cui le nuove conoscenze favoriscono diagnosi ed efficace cura delle malattie, è sempre più responsabilità del medico saper applicare in modo efficace nella pratica clinica quotidiana i risultati ottenuti dagli studi, considerando la necessità di allocare in modo responsabile le limitate risorse disponibili, e saper individuare i reali bisogni di medico e paziente da proporre come *unmet needs* per le ricerche future.

In ambito medico, le evidenze sull'efficacia di rischi e benefici di un intervento sono generate prevalen-

temente da *trial* clinici randomizzati (RCTs, *randomized controlled trials*) e da studi osservazionali *post-marketing*. I primi valutano per lo più l'effetto di un intervento in condizioni cliniche "ideali" e non sono generalmente condotti allo scopo di confrontare tra loro trattamenti multipli; sono quindi gravati da un limite di generalizzazione dei risultati, dovuto all'elevato livello di selezione dei pazienti e al *setting* di conduzione estremamente controllato, condizioni che impediscono di informare al meglio la condotta nella pratica clinica ^(1,2).

Gli studi osservazioni condotti in un *real-world setting*, dopo commercializzazione del farmaco, si applicano ad ampie popolazioni e sottogruppi di pazienti non inclusi negli RCTs, con un *follow-up* più lungo, e permettono un confronto di efficacia e sicurezza di un maggior numero di interventi. Sono, però, più spesso limitati dall'inclusione di gruppi non confrontabili tra loro ^(1,2).

Le revisioni sistematiche della lette-

ratura e le *Consensus* sulle linee guida tentano di fornire informazioni complete e affidabili utili a indirizzare la decisione medica, valutando in modo sistematico le molte evidenze scientifiche prodotte dagli RCTs e dagli studi osservazioni, ma spesso concludendo che la qualità dei risultati disponibili è insufficiente a guidare la condotta del medico su molteplici questioni ^(3,4).

I *trial* in cui l'ipotesi e il disegno di studio sono formulati sulla base di quesiti pratici necessari a prendere decisioni mediche sono definiti *trial* pragmatici (PCTs, *pragmatic clinical trials*) ⁽⁵⁾.

La prima definizione di studio pragmatico viene proposta da Schwartz e Lellouch nel 1967 in un articolo in cui i due Autori distinguono tra *trial* esplorativi, che si fondano sulla questione se e come un intervento funzioni e che sono disegnati in modo da controllare ogni possibile confondente e massimizzare l'effetto osservato, e *trial* pragmatici, disegnati per rispondere alla

domanda se l'intervento funzioni nella *real-life*, in un *setting* che massimizzi l'applicabilità e la generalizzazione dei risultati ^(6,7). Le principali differenze tra studi pragmatici ed esplorativi sono riportate nella Figura 1.

Può, quindi, uno studio pragmatico essere uno strumento più vantaggioso per andare incontro all'attuale esigenza di informare la decisione medica e ottimizzare l'intervento?

Una delle questioni critiche delle decisioni mediche riguarda la scelta terapeutica tra diverse alternative valide. Rispetto agli RCTs, gli studi pragmatici permettono un confronto *head-to-head* di multiple strategie di intervento già approvate; i risultati di tali confronti possono modificare profondamente l'operato in ambito clinico, fornendo evidenze affidabili sulle alternative di intervento disponibili.

Il *trial* pragmatico condotto nella pratica clinica per confrontare i benefici della terazosina *vs* finasteride o dell'uso di entrambi i principi nel trattamento sintomatico dell'ipertrofia prostatica ha dimostrato che la terazosina è più efficace della finasteride nel ridurre i sintomi ad un anno ⁽⁸⁾. A seguire, uno studio pragmatico ha confrontato doxazosina e finasteride o entrambe con un più lungo *follow-up* (4.5 anni), concludendo che la combinazione delle due terapie era più efficace ⁽⁹⁾. Entrambi i *trial* hanno generato evidenze affidabili per la scelta terapeutica più adeguata, rapidamente applicabili alla pratica clinica.

La scelta del *comparator* negli studi pragmatici può complicarsi per la disponibilità di diversi trattamenti definiti di *routine* (considerando la maggiore adeguatezza di avere un unico braccio di comparazione), per i diversi criteri di appli-

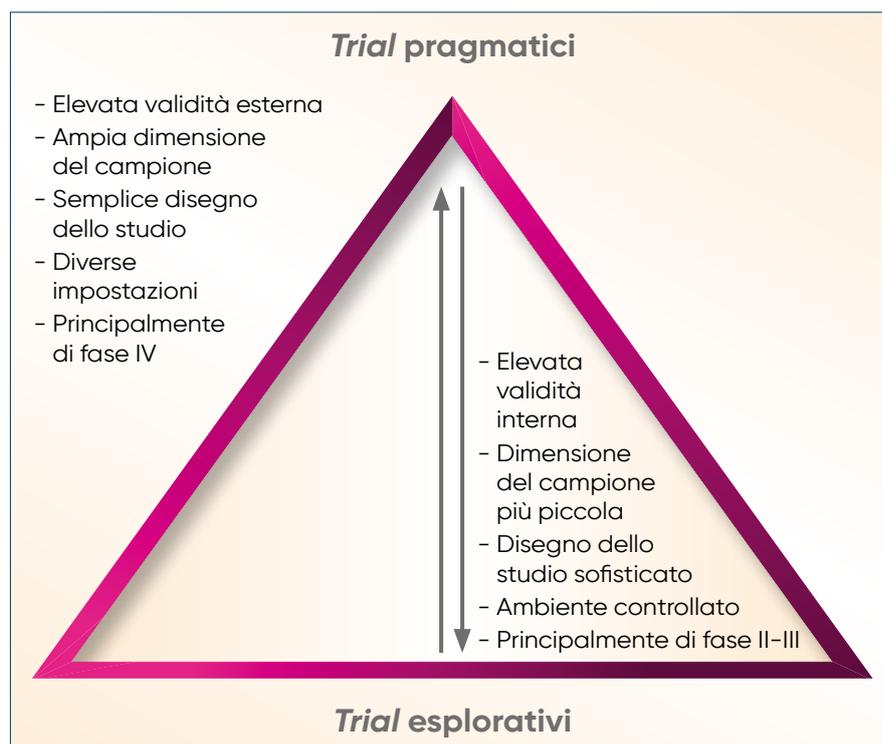


Figura 1. Schema della relazione tra studi esplorativi e pragmatici. L'ampia base della piramide rappresenta la proporzione relativamente più elevata di studi esplorativi.

cabilità degli interventi selezionati e i cambiamenti legati alle evoluzioni scientifiche che possono ridefinire l'intervento di *routine* (come l'introduzione di nuovi farmaci).

A differenza degli studi esplorativi, il *trial* pragmatico non viene condotto contro placebo e non prevede procedure *blinded*; inoltre limita le visite di *follow-up* che esulano dalla pratica clinica. Queste caratteristiche permettono di considerare nel *trial* gli effetti determinati dalle modifiche comportamentali indotte dall'aspettativa rispetto al trattamento (*extraneous effects*) ⁽¹⁾.

La conoscenza dell'intervento a cui si viene destinati, insieme alle attese del paziente e del medico rispetto allo stesso intervento, sono elementi presenti nella pratica clinica e solo in questo *setting* possono essere colti.

Un altro elemento critico superato dagli studi pragmatici riguarda la possibilità di generalizzare i risultati della ricerca scientifica. Perché

il risultato di uno studio sia utile, è indispensabile che l'effetto osservato sia applicabile ad un'ampia popolazione. Negli RCTs le popolazioni incluse sono altamente selezionate; in uno studio pragmatico condotto in un *community-based setting* la popolazione inclusa coincide con quella realmente trattata nella pratica clinica (principio di generalizzazione dei risultati di un *trial*) ⁽¹⁾.

Questo si realizza quando nella selezione dei partecipanti si limitano i criteri di inclusione ed esclusione, e in particolare questi ultimi, applicando un *random sampling* con criteri molto ampi che includano anche soggetti appartenenti a popolazioni considerate speciali e/o vulnerabili ⁽¹⁰⁾. Il coinvolgimento di Centri clinici dislocati in numerose aree geografiche e con diversi metodi/limiti di uso dell'intervento garantisce di considerare, nei risultati dello studio, la differente prevalenza e storia naturale della malattia e le diversi-

tà di disponibilità e accessibilità agli interventi, favorendo la generalizzazione dei risultati ⁽¹¹⁾.

Nello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) sono stati confrontati diversi trattamenti per l'ipertensione in più di 42.000 pazienti arruolati in 623 Centri, molti dei quali non erano stati mai coinvolti prima in studi clinici ⁽¹²⁾. La sicurezza che gli *outcomes* di tale studio siano altamente predittivi dell'andamento osservabile nel *setting* clinico di *real-life* non è in dubbio.

Allo stesso modo è indispensabile che l'intervento venga applicato da personale esperto in tale patologia e nelle pratiche di *routine* applicate ad essa e all'intervento ⁽¹³⁾. Considerando l'eterogeneità nella modalità

di uso dell'intervento in diverse aree e Centri clinici, l'ampio *sample size* e un'analisi *post-hoc* per sottogruppi rendono ancora più generalizzabili i risultati di uno studio pragmatico. La scelta degli *outcomes* è un altro elemento fondamentale per la riuscita del *trial*. Considerando l'ampia scelta di interventi per singola patologia, gli *endpoints* riflettono sempre più la necessità di individuare il trattamento più efficace. Molto spesso però si trascurano *endpoints* di natura diversa e rilevanti per i pazienti e per la pratica medica ⁽¹³⁾. Oltre a studiare gli effetti e i rischi dei trattamenti, gli studi pragmatici permettono di includere un *outcome* di altra natura, tra cui la qualità di vita, la severità dei sintomi, la soddisfazione e l'aderenza al trattamento, questioni economiche come

i costi e la sostenibilità dell'intervento. Inoltre, hanno un periodo di *follow-up* sufficientemente lungo per poter studiare effetti diversi a diverso *time-point*, oltre che effetti che a breve termine non sono valutabili perché non manifesti.

In ambito neurologico l'approccio pragmatico nella pratica clinica è per lo più applicato a patologie neurodegenerative come il Parkinson e l'Alzheimer, con *outcomes* tradizionali (l'efficacia di trattamenti farmacologici) e non (prevalenza di eventi avversi, aderenza al trattamento) ^(14, 15). Più recentemente alcuni *trial* pragmatici sono stati avviati per malattie croniche demielinizzanti come la Sclerosi Multipla, dove un sicuro bisogno non soddisfatto è la personalizzazione del trattamento ^(16, 17). Di fronte a 14 trattamenti farmaco-



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOV/0318/0007 - 13/03/2018



Numero Verde
800-44.44.22

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



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



logici disponibili e alla comprovata efficacia del trattamento precoce e prolungato nel ridurre i rischi a lungo termine di progressione di disabilità, il confronto tra farmaci nella pratica clinica può aiutare a minimizzare l'uso di un trattamento in un paziente non responsivo, con un impatto positivo sulla prognosi del paziente e sull'allocazione delle risorse disponibili.

Oggi la scelta di condurre un *trial* pragmatico è limitata principalmente dalla carenza di finanziamenti adeguati alla sua gestione, per via dell'ampio *sample size* e del lungo periodo di *follow-up* spesso necessari. Le revisioni sistematiche e le *Consensus* per le linee guida spesso individuano le questioni mediche per le quali mancano evidenze adeguate e possono quindi diventare

strumento di selezione degli *unmet needs* per ottimizzare l'uso delle risorse da destinare ai *trial* pragmatici. La richiesta da parte delle Autorità regolatorie di evidenze scientifiche più vincolate alle esigenze della pratica clinica potrebbe favorire l'interesse e il coinvolgimento economico delle Industrie farmaceutiche per incentivare l'uso di questo efficace strumento di ricerca ■

Bibliografia

- Zuidgeest MGP, Goetzl I, Groenwold RHH, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol.* 2017;88:7-13.
- Trojano M, Tintore M, Montalban X, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(2):105-118.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
- Mulrow CD, Williams JW Jr, Trivedi M, et al. Treatment of depression--newer pharmacotherapies. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999;(7):1-4.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA.* 2003;290(12):1624-32.
- Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1967;20(8):637-48.
- Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(2):217-24.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(8):533-9.
- The MTOPS Research Group. The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: results from MTOPS trial. Paper presented at: American Urological Association Annual Meeting; May 28, 2002; Orlando, Fla. Available at: <http://nidk.nih.gov/welcome/releases/05-28-02abstract.pdf>. Accessed July 25, 2002.
- Oude Rengerink K, Kalkman S, Collier S, et al; Work Package 3 of the GetReal consortium. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 3. Patient selection challenges and consequences. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:173-180.
- Worsley SD, Oude Rengerink K, Irving E et al; GetReal Work Package 3. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 2. Setting, sites, and investigator selection. *J Clin Epidemiol.* 2017;88:14-20.
- Grimm RH Jr, Margolis KL, Papademetriou V V, et al. Baseline Characteristics of Participants in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension.* 2001;37(1):19-27.
- Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med.* 2016;375(5):454-63.
- Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technol Assess.* 2016;20(63):1-96.
- Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: Pragmatic Randomized Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(7):1497-1504.
- Nourbakhsh B, Revirajan N, Waubant E, et al. Treatment of fatigue with methylphenidate, modafinil and amantadine in multiple sclerosis (TRIUMPHANT-MS): Study design for a pragmatic, randomized, double-blind, crossover clinical trial. *Contemp Clin Trials.* 2018;64:67-76.
- A multicentric randomized PRAGmatic trial to compare the effectiveness of fingolimod versus dimethyl-fumarate on patient overall disease experience in relapsing remitting Multiple Sclerosis: novel data to inform decision-makers (PRAG-MS), EUDRACT number: 2017-000559-26.

Il ruolo dei neurofilamenti come biomarcatori nella sclerosi multipla

Gloria Dalla Costa

Istituto di Neurologia Sperimentale, Ospedale San Raffaele, Milano

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizante del sistema nervoso centrale (SNC) ed è la causa principale di disabilità non traumatica nei giovani adulti. La malattia presenta un picco di insorgenza tra i 20 e i 40 anni di età ed è due volte più comune nelle donne, come nel caso di molte altre malattie autoimmuni (ad esempio artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, etc.) ⁽¹⁾.

Numerosi processi fisiopatologici (tra cui sono inclusi l'infiammazione, la demielinizzazione, il danno assonale e i meccanismi di rigenerazione) partecipano al processo della malattia ^(2,3). Questi processi non sono rappresentati in modo uniforme nelle popolazioni di pazienti ma possono predominare in maniera selettiva in singoli pazienti, contribuendo pertanto all'eterogeneità dell'espressione fenotipica della malattia, alla sua prognosi ed alla risposta alle terapie ^(4,5). Inoltre, vi è una forte necessità di sviluppare nuove terapie per la SM che siano proces-

so-specifiche e possano essere usate in sottopopolazioni specifiche di pazienti. Lo sviluppo di queste terapie sarà impossibile senza l'utilizzo di biomarcatori che riflettano il processo mirato, consentano di selezionare la popolazione di pazienti in cui prevale tale processo e possano coadiuvare lo *screening* più rapido di agenti terapeutici nella fase iniziale del loro sviluppo.

I biomarcatori sono indicatori misurabili di normali processi biologici e patogeni, o di risposte farmacologiche ad un intervento terapeutico ⁽⁶⁾. La misurazione dei biomarcatori è tradizionalmente effettuata attraverso la rilevazione di proteine specifiche nei fluidi corporei (sangue, liquor, urine) che subiscono alterazioni come conseguenza di un processo biologico o patologico ^(6,7).

La maggior parte delle lesioni della SM è generalmente situata nella sostanza bianca periventricolare del cervello, nonché nelle aree superficiali del midollo spinale, che condividono una stretta relazione

anatomica con le cavità liquorali ⁽⁸⁾. Poiché le biopsie al cervello non sono spesso possibili, il liquor riveste un ruolo di fondamentale importanza nel comprendere la fisiopatologia della SM. Il liquor può essere usato per la misurazione di diversi marcatori e popolazioni cellulari per mezzo di analisi mediante citometria a flusso, studi di PCR e studi funzionali di cellule. Tuttavia, la raccolta del liquor è una procedura invasiva e pertanto viene eseguita soltanto alla diagnosi e solo raramente durante il *follow-up* ⁽⁷⁾.

I biomarcatori misurabili dal sangue periferico sono di fondamentale valenza clinica grazie al modo, non invasivo, in cui vengono rilevati.

Lo svantaggio principale del sangue è che i processi patogenetici sottostanti alla malattia sono limitati al SNC, separati dalla periferia dalla barriera ematoencefalica (BEE).

Pertanto, gli eventi biologici che sono associati al danno al SNC possono non essere misurabili nel sangue periferico. Inoltre, la variazione

diurna di numerosi marcatori solubili ed i livelli dei marcatori misurati sono spesso influenzati da infezioni sistemiche, processi di degradazione biologica nel fegato o escrezione nei reni.

Tuttavia, i biomarcatori del sangue periferico possono fornire informazioni importanti riguardo i fattori che innescano l'attivazione immunitaria della SM, nonché l'efficacia terapeutica dei farmaci somministrati per via sistemica (7-9). Occorre altresì notare che la maggior parte del contenuto delle proteine del liquor deriva dal sangue, mentre il resto è costituito da una quantità

minore di proteine di origine intratecale. In condizioni fisiologiche, le proteine derivate dal sangue penetrano nel compartimento liquorale mediante diffusione passiva nella barriera ematoencefalica (8).

Studi patologici hanno rivelato numerosi meccanismi importanti nella patogenesi della SM e pertanto la classificazione dei biomarcatori specifici per processo si basa su tali studi (10,11). Di conseguenza, i biomarcatori possono essere classificati nelle classi seguenti: infiammazione, funzione della BEE, degenerazione e rigenerazione (7).

I neurofilamenti (Nf), elementi

strutturali dei neuroni rilasciati nello spazio extracellulare dopo morte cellulare, si stanno imponendo come biomarcatori promettenti relativi all'attività e alla progressione della SM (Fig.1).

I Nf sono polimeri di proteine che misurano approssimativamente 10 nm di diametro e svariati micrometri di lunghezza e, insieme ai microtubuli e ai microfilamenti, formano il citoscheletro neuronale.

I Nf possono essere costituiti da proteine diverse, con pesi molecolari differenti (Nf-L, Nf-M, Nf-H, *NeuroFilament light, medium, heavy*): catena leggera di neurofilamenti

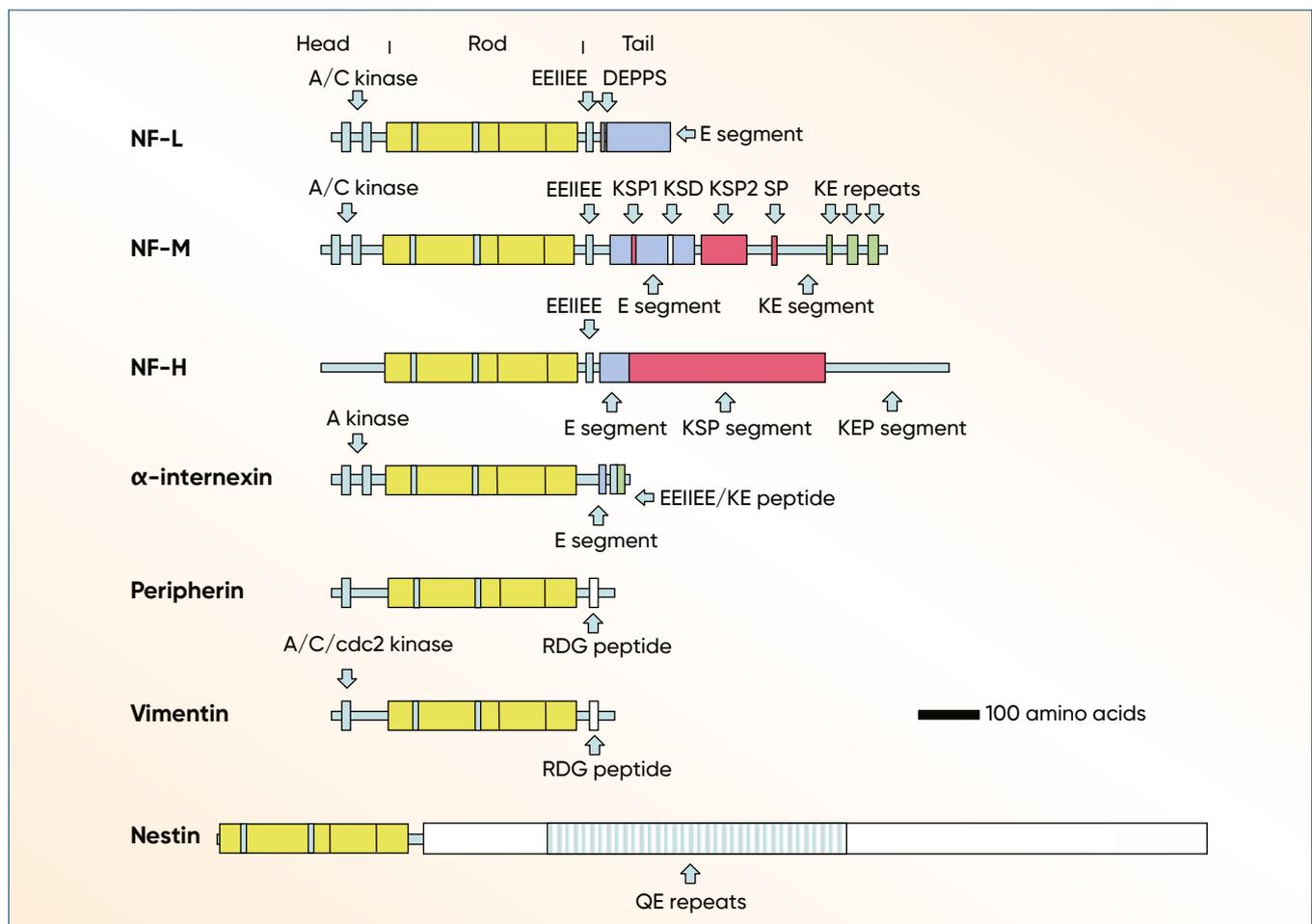


Figura 1. Diagramma delle proteine delle subunità di neurofilamenti (Nf). Nf-L, Nf-M, Nf-H, e β -internexina possono essere considerati come le principali subunità dei Nf adulti, sebbene i Nf possano altresì contenere periferina, vimentina e nestina in determinati stadi di sviluppo o in condizioni patologiche. I siti di fosforilazione per la protein-chinasi A (chinasi A), protein-chinasi C (chinasi C), e cdc2 chinasi (chinasi cdc2) sono stati caratterizzati nelle regioni "testa" globulari di alcune di queste molecole, come indicato. Le regioni indicate mediante KSP, SP, KSD e DEPPS sono noti siti di fosforilazione della serina nelle regioni "coda". EIIIEE, ripetizioni KE, Coda a, segmento E, segmento KEP, segmento KE, ripetizioni RGD, e QE si riferiscono ciascuno a tipi specifici di motivi di sequenza (12).

(Nf-L) di 68 kDa, catena intermedia di neurofilamenti (Nf-M) di 150 kDa, e catena pesante di neurofilamenti (Nf-H) da 190 a 210 kDa. Tuttavia, il Nf adulto può anche contenere periferina, vimentina e nestina (Fig. 1).

Ciascuna subunità di Nf è costituita da una regione centrale ad alfa-elica a doppio filamento e ben conservata, che è delimitata da una testa N-terminale e una coda C-terminale. Le proteine di Nf possono assemblarsi in combinazioni differenti e con stechiometria variabile in differenti tipi di cellule nervose ed a differenti stadi di sviluppo.

I Nf si trovano in particolare in concentrazioni elevate negli assoni, dove sembrano fornire forza meccanica e regolare il diametro dell'assone. Le proteine di Nf-H e Nf-M hanno lunghi domini di coda C-terminale che sembrano in grado di controllare lo spaziamento tra i filamenti vicini, generando *array* allineati con una distanza interfilamento abbastanza uniforme, come osservato negli assoni.

Dopo che un assone cresce e si collega alla sua cellula *target*, il diametro dell'assone può aumentare fino a cinque volte. Si pensa che la fosforilazione contribuisca all'aumento mediato dal Nf^(13,14) attraverso il legame di cationi bivalenti tra i bracci laterali dei filamenti adiacenti^(15,16). Il livello di espressione genica del Nf sembra controllare direttamente il diametro assonale, che a sua volta controlla la velocità del segnale elettrico nell'assone⁽¹⁷⁾. Topi mutanti con anomalie del Nf hanno fenotipi che richiamano la sclerosi laterale amiotrofica⁽¹⁸⁾.

Oltre al loro ruolo strutturale negli assoni, i Nf consentono altresì il trasporto assonale⁽¹⁹⁾. La maggior par-

te delle proteine dei Nf negli assoni sono sintetizzate nel corpo della cellula nervosa, in cui si uniscono rapidamente in polimeri di Nf nell'arco di 30 minuti⁽²⁰⁾. Questi polimeri di Nf così assemblati vengono trasportati lungo l'assone su percorsi microtubulari alimentati dalle proteine motrici⁽²¹⁾.

I filamenti si muovono bidirezionalmente, vale a dire verso entrambe le direzioni, rispettivamente la punta dell'assone (anterograde) e il corpo cellulare (retrograde); tuttavia, la direzione netta è anterograde. I filamenti si muovono a velocità che raggiungono 8 $\mu\text{m/s}$ su una scala a breve termine (secondi o minuti), con velocità medie di circa 1 $\mu\text{m/s}$ ⁽²²⁾.

Tuttavia, la velocità media su scala a lungo termine (ore o giorni) è alquanto lenta poiché i movimenti sono molto infrequenti e sono costituiti da brevi scatti interrotti da lunghe pause^(23,24).

Pertanto, in questo caso, i Nf si muovono nella componente lenta del trasporto assonale.

Nel danno assonale, i Nf vengono rilasciati nel liquido extracellulare e pertanto la misurazione dei livelli dei Nf nei fluidi corporei può indicare la misura del danno assonale all'interno del SNC non soltanto nella SM, ma anche in altre malattie neurodegenerative⁽²⁵⁾.

I Nf-L sono le proteine di Nf più abbondanti e fungono da struttura principale ai quali si lega qualsiasi altra catena di Nf. Poiché i Nf sono prodotti esclusivi delle cellule nervose, il loro vantaggio maggiore rispetto agli altri biomarcatori è la loro specificità in termini di fonte cellulare; vale a dire, essi sono altamente specifici per il danno di cellule nervose e l'eventuale morte di queste ultime.

Il ruolo dei Nf-L nel liquido cefaloradichiano come biomarcatori nella sclerosi multipla

Numerosi studi hanno mostrato che i Nf-L possono rispecchiare il danno assonale acuto, come quello mediato dai meccanismi infiammatori. Di fatto, i livelli di Nf-L nel liquor sono elevati in pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) e SM a qualsiasi stadio rispetto ai soggetti sani⁽²⁶⁻³⁰⁾. I livelli di Nf-L nel liquor sembrano aumentare durante le esacerbazioni cliniche, rispetto a pazienti in fase di remissione di malattia^(26,31-33).

I livelli di Nf-L sono particolarmente elevati in pazienti con recidiva midollare, in linea con l'osservazione di concentrazioni aumentate di proteina di Nf-L negli assoni del midollo spinale, specialmente negli assoni motori di considerevoli dimensioni del tratto piramidale⁽²⁶⁾. Nella SM-RR molti studi hanno riportato correlazioni relativamente forti di Nf-L nel liquor con lesioni captanti e carico lesionale in T2, nonché con lesioni ipointense in T1^(26, 32, 34).

Al contempo, i livelli di Nf-L appaiono un marcatore promettente per i processi degenerativi che portano ad una progressione di disabilità nella SM. Diversi studi hanno mostrato che elevati livelli di Nf-L, misurati sia durante le recidive sia durante la remissione, correlano con la progressione in pazienti con una recidiva attiva ed in pazienti clinicamente stabili⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Un altro studio ha mostrato che elevati livelli di Nf-L nel liquor alla diagnosi sono un fattore prognostico negativo nella SM. In totale, sono stati seguiti 95 pazienti per una media di 14 anni.

Livelli basali elevati di Nf-L sono stati associati ad un rischio elevato di aumentata disabilità (misurata come EDSS) e di conversione a forma secondaria di malattia ⁽³⁵⁾.

Un dato interessante è emerso da uno studio che ha evidenziato come in pazienti con SM-RR *naïve* o che sono passati da una terapia di prima linea a natalizumab, i livelli basali di Nf-L erano un fattore predittivo di atrofia cerebrale a 3 anni ⁽³⁴⁾. In uno studio recente, la presenza di lesioni in T2 e atrofia cerebrale a 1 e 5 anni erano altamente correlati ai livelli basali di Nf-L nel liquor ⁽³⁶⁾.

Infine, oltre a costituire una misura quantitativa del danno dei tessuti correlati alla malattia, i Nf-L costituiscono un marcatore di risposta per i farmaci come fingolimod ⁽³⁷⁾ e natalizumab.

Il trattamento con natalizumab ha portato a una riduzione dei livelli di Nf-L di 3 volte, fino ad un livello non significativamente differente da quello riscontrato in soggetti sani ⁽³⁸⁾. Riduzioni significative di Nf-L sono state osservate in pazienti in terapia con mitoxantrone e rituximab ⁽³⁹⁾. Occorre ricordare che dopo il trattamento con natalizumab, mitoxantrone o rituximab, i livelli di Nf-L nella forme primariamente e secondariamente progressive di SM sono rimasti significativamente più elevati rispetto alle forme RR, indicando un effetto meno pronunciato di questi composti nelle forme progressive ⁽³⁹⁾.

Ciò suggerisce che i Nf-L possono essere potenzialmente usati per controllare il danno assonale in atto, come monitoraggio del trattamento o come effetto collaterale neurotossico dello stesso.

Il ruolo dei Nf-L nel siero come biomarcatori nella sclerosi multipla

La puntura lombare è una procedura relativamente invasiva e la misurazione esclusiva dei Nf-L a livello liquorale preclude il più ampio uso clinico che i Nf-L possono avere.

Le proteine del cervello si immettono nel flusso sanguigno attraverso il drenaggio del liquor nel sangue venoso o mediante diffusione attraverso la barriera ematoencefalica. Pertanto, è stato ipotizzato che le concentrazioni superiori di Nf-L nel liquor possano essere rispecchiate dal compartimento del siero. Infatti, le misurazioni relative al liquor ed al siero hanno mostrato una forte correlazione ^(40,41) con i livelli di Nf-L nel siero, che erano costantemente più elevati nei pazienti con CIS o SM a ricadute e remissioni rispetto ai controlli sani ⁽⁴²⁾.

I pazienti con CIS con Nf-L superiori nel siero avevano punteggi di EDSS più elevati ed i cambiamenti nei livelli di Nf-L nel siero erano correlati al cambiamento dell'EDSS in 42 pazienti con SM-RR nell'arco di 2 anni di *follow-up* ⁽⁴³⁾.

Un'altra scoperta importante è quella relativa all'associazione tra livelli di Nf-L nel siero e attività della malattia osservata attraverso la RM.

Livelli di Nf-L superiori nel siero sono stati associati alla presenza di lesioni captanti fino a 2 mesi prima e 1 mese dopo la misurazione dei Nf-L, ed alla comparsa di nuove lesioni in T2 ⁽⁴⁴⁾. In particolare, un aumento di 10 pg/mL dei livelli di Nf-L nei pazienti è stato associato ad un aumentato rischio di comparsa di lesioni captanti (OR: 1,48) o nuove lesioni in T2 (OR 1,62) ⁽⁴⁴⁾. È stata osservata una riduzione dei livelli dei Nf-L nel siero di pazienti che

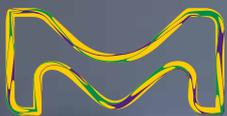
si stavano sottoponendo a un trattamento modificante la malattia, analogamente a quanto osservato negli studi sul liquor. Un calo altamente significativo nei livelli dei Nf-L nel siero è stato riportato tra il basale ed i 12 mesi in pazienti che hanno iniziato fingolimod, con livelli che sono rimasti stabili a 24 mesi ⁽⁴¹⁾.

Un altro lavoro ha riportato una correlazione significativa tra livelli basali di Nf-L e volume delle lesioni basali in T2 e cambiamento del volume delle lesioni in T2 nel *follow-up*. Inoltre, i pazienti con livelli basali superiori di Nf-L hanno mostrato una diminuzione più rapida del volume cerebrale ed un aumento più rapido del volume delle lesioni in T2 a 2 anni ⁽⁴⁵⁾. Questo lavoro ha altresì confermato una riduzione significativa dei Nf-L in pazienti che hanno iniziato una terapia modificante la malattia rispetto a pazienti rimasti *naïve*, ed un aumento dei livelli di Nf-L associato a danno infiammatorio acuto, come attestato dalla comparsa di lesioni captanti. Nei pazienti con livelli basali di Nf-L elevati, il volume cerebrale è stato osservato diminuire più rapidamente nell'arco di un periodo breve, come 1 anno, ed i dati sembrano essere confermati in un periodo di 2 anni ⁽⁴³⁾. Inoltre, livelli basali elevati di Nf-L portano ad un rischio aumentato di nuove lesioni nell'arco dello stesso periodo di tempo, dimostrando il collegamento tra Nf-L elevati ed una maggiore attività di malattia ⁽⁴³⁾. Questi dati supportano ancora di più la convinzione che i Nf-L siano uno strumento prezioso a disposizione del medico al fine di controllare la risposta alla terapia, guidare le decisioni relative al trattamento e valutare la progressione della malattia ■

Bibliografia

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
2. Pearce JM. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2005; 54(1):49-53.
3. Steinman L, Zamvil SS. How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2006;60(1):12-21.
4. Ben-Nun A, Wekerle H, Cohen IR. The rapid isolation of clonable antigen-specific T lymphocyte lines capable of mediating autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 1981; 11(3):195-9.
5. Schluesener HJ, Wekerle H. Autoaggressive T lymphocyte lines recognizing the encephalitogenic region of myelin basic protein: in vitro selection from unprimed rat T lymphocyte populations. *J Immunol*. 1985;135(5):3128-33.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69(3):89-95.
7. Bielekova, B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127(Pt 7):1463-78.
8. Tumani H, Hartung HP, Hemmer B, et al; BioMS Study Group. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2009;35(2):117-27.
9. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther*. 2009a;13(4):225-44.
10. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(5):278-85.
11. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47(6):707-17.
12. Gresle MM, Butzkueven H, Shaw G. Neurofilament proteins as body fluid biomarkers of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011; 2011:315406.
13. Eyer J, Letierrier JF. Influence of the phosphorylation state of neurofilament proteins on the interactions between purified filaments in vitro. *Biochem J*. 1988;252(3):655-6.
14. Gou JP, Gotow T, Janmey PA, Letierrier JF. Regulation of neurofilament interactions in vitro by natural and synthetic polypeptides sharing Lys-Ser-Pro sequences with the heavy neurofilament subunit NF-H: neurofilament crossbridging by antiparallel sidearm overlapping. *Med Biol Eng Comput*. 1998;36(3):371-87.
15. Kushkuley J, Chan WK, Lee S, et al. Neurofilament cross-bridging competes with kinesin-dependent association of neurofilaments with microtubules. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 19):3579-86.
16. Kushkuley J, Metkar S, Chan WK, et al. Aluminum induces neurofilament aggregation by stabilizing cross-bridging of phosphorylated c-terminal sidearms. *Brain Res*. 2010;1322:118-23.
17. Alberts B, Johnson A, Lewi J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. ISBN-10: 0-8153-3218-1 ISBN-10: 0-8153-4072-9.
18. Lalonde R, Strazielle C. Neurobehavioral characteristics of mice with modified intermediate filament genes. *Rev Neurosci*. 2003;14(4):369-85.
19. Hoffman PN, Lasek RJ. The slow component of axonal transport. Identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. *The J Cell Biol*. 1975;66(2):351-66.
20. Black MM, Keyser P, Sobel E. Interval between the synthesis and assembly of cytoskeletal proteins in cultured neurons. *J Neurosci*. 1986;6(4):1004-12.
21. Wang L, Ho CL, Sun D, et al. Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nat Cell Biol*. 2000;2(3):137-41.
22. Fenn JD, Johnson CM, Peng J, et al. Kymograph analysis with high temporal resolution reveals new features of neurofilament transport kinetics. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2018;75(1):22-41.
23. Brown A. Slow axonal transport: stop and go traffic in the axon. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1(2):153-6.
24. Brown A, Wang L, Jung P. Stochastic simulation of neurofilament transport in axons: the "stop-and-go" hypothesis. *Mol Biol Cell*. 2005;16(9):4243-55.
25. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(5):552-6.
26. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(15):1322-9.
27. Norgren N, Sundström P, Svenningsson A, et al. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(9):1586-90.
28. Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. *Mult Scler*. 2013;19(12):1597-603.
29. Romme Christensen J, Börnsen L, Khademi M, et al. CSF inflammation and axonal damage are increased and correlate in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(7):877-84.
30. Trentini A, Comabella M, Tintoré M, et al. N-Acetylaspartate and neurofilaments as biomarkers of axonal damage in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014; 261(12):2338-43.
31. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurochem*. 2017; 141(2):296-304.
32. Villar LM, Pición C, Costa-Frossard L, et al. Cerebrospinal fluid immunological biomarkers associated with axonal damage in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1169-75.
33. Mañé-Martínez MA, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid in different types of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016; 299:112-117.
34. Burman J, Zetterberg H, Fransson M, et al. Assessing tissue damage in multiple sclerosis: a biomarker approach. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(2):81-9.
35. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(3):287-92.
36. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology*. 2016;87(11):1076-84.
37. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(16):1639-43.
38. Gunnarsson M, Malmström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol*. 2011;69(1):83-9.

39. Axelsson M, Malmeström C, Gunnarsson M, et al. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014; 20(1):43-50.
40. Kuhle J, Barro C, Disanto G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler.* 2016;22(12):1550-1559.
41. Piehl F, Kockum I, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Mult Scler.* 2018;24(8):1046-1054.
42. Disanto G, Adiutori R, Dobson R, et al; International Clinically Isolated Syndrome Study Group. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):126-9.
43. Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology.* 2017; 88(9):826-831.
44. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;5(1):e422.
45. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Mar 1:1352458518765666.



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

Sclerosi multipla in età pediatrica: gestione e trattamento a lungo termine

Damiano Baroncini

Centro Sclerosi Multipla - Neurologia 2, P.O. di Gallarate (VA), ASST della Valle Olona

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune cronica e recidivante del sistema nervoso centrale che colpisce generalmente giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 40 anni ⁽¹⁾. Talvolta però il processo infiammatorio può interessare persone molto più giovani. Infatti, circa il 5-10% dei casi di SM esordisce in età pediatrica, più frequentemente nell'adolescenza, ma talvolta anche in bambini di età inferiore ai 12 anni ⁽²⁾.

Le caratteristiche della SM pediatrica differiscono dalla forma dell'adulto in vari aspetti. Dal punto di vista clinico, il decorso è prevalentemente a ricadute e remissioni, con una frequenza più elevata degli attacchi acuti ^(3,4). I pazienti pediatrici però hanno una capacità di recupero maggiore e, infatti, il raggiungimento di una disabilità rilevante è posticipato di circa 10 anni rispetto agli adulti, comparando comunque precocemente se si considera solo l'età anagrafica ⁽⁴⁾. Alla risonanza magnetica (RM) le lesioni hanno

caratteristiche più infiammatorie (numero elevato, maggiore edema e captazione di mdc), ma sono meno distruttive, potendo a volte svanire del tutto ⁽⁵⁾. La compromissione cognitiva è relativamente frequente (30-50%) e può avere profonde ripercussioni sullo sviluppo intellettuale, psichico e sociale del bambino ⁽⁶⁾. Particolare attenzione va posta nella diagnosi differenziale con altre patologie infiammatorie (ad esempio ADEM, vasculiti, neuromielite ottica, neurosarcooidosi) ed eredo-degenerative (ad esempio, leucodistrofie), soprattutto nelle forme più precoci di malattia (< 12 anni), ove gli accertamenti paraclinici (per esempio, l'esame del liquor) e le stesse immagini di RM possono essere non dirimenti o addirittura confondenti ⁽⁷⁾.

Opzioni terapeutiche

Una volta posta diagnosi di SM ad esordio pediatrico, le linee guida attuali raccomandano di iniziare un trattamento immunomodulante

preventivo ⁽⁸⁾. Questo atteggiamento terapeutico, in gran parte mutuato dall'esperienza nel trattamento della forma dell'adulto, mira a prevenire la comparsa di nuove lesioni alla RM, ricadute e l'accumularsi di disturbi neurologici che alla lunga possono condurre ad una disabilità permanente in giovane età ⁽⁴⁾.

Come farmaci di prima linea, sono approvati gli interferoni-beta e il glatiramer acetato. Entrambi hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza nei pazienti pediatrici affetti da SM in numerosi studi osservazionali, senza evidenza di eventi avversi gravi ^(9,10).

Nel caso i pazienti non rispondessero alle terapie iniettive o avessero un'evoluzione molto rapida e aggressiva già all'esordio, la terapia con natalizumab può essere considerata. Infatti, anche nella popolazione pediatrica natalizumab è risultato molto efficace nel ridurre l'attività anti-infiammatoria, sia clinica che radiologica ⁽¹¹⁾. Tuttavia, la problematica che limita l'utilizzo

di questo farmaco rimane il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), un'infezione cerebrale opportunistica provocata dal virus JC che può colpire pazienti dopo due anni di terapia con natalizumab, specialmente se trattati precedentemente con immunosoppressori ⁽¹²⁾.

È importante notare che, fino a pochi mesi fa, non esistevano dati di efficacia e sicurezza provenienti da studi clinici basati sull'evidenza nella popolazione pediatrica.

Nel 2018 è stato pubblicato il primo studio randomizzato in doppio cieco che ha dimostrato una maggiore efficacia di fingolimod rispetto a interferone-beta 1a intramuscolo monosettimanale in pazienti pediatrici affetti da SM ⁽¹³⁾, confermando inoltre la sicurezza di entrambi i farmaci anche in questa popolazione.

In questo momento, inoltre, sono in corso sperimentazioni cliniche di fase III su altri farmaci immunomodulanti (dimetil fumarato, alemtuzumab) in pazienti affetti da SM pediatrica, che presto produrranno risultati sicuramente interessanti.

Trattamento e gestione a lungo termine

La SM è una malattia cronica e pertanto richiede un trattamento a lungo termine delle persone affette. È importante disporre di terapie che dimostrino un'efficacia prolungata e che non abbiano problematiche di sicurezza importanti, oltre ad essere ben tollerate.

In uno studio di recente pubblicazione abbiamo affrontato proprio questo argomento, riportando i dati di una corte di pazienti italiani affetti da SM esordita in età pediatrica (età di insorgenza media: 12 anni),



seguiti per un periodo di *follow-up* medio di circa 12 anni (fino a 24 anni per alcuni) ⁽¹⁴⁾. Tutti i pazienti avevano iniziato un trattamento immunomodulante iniettivo di prima linea (interferone beta-1a monosettimanale intramuscolo, interferone beta-1a o 1b trisettimanale, glatiramer acetato sottocute tutti i giorni) intorno ai 14 anni di età. Durante il periodo di osservazione, la maggior parte (85%) ha sospeso dopo circa 5 anni la prima terapia iniziata ed è passata ad altri trattamenti, prevalentemente terapie di II linea (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab). I cambi tra farmaci per ogni paziente sono stati mediamente da 1 a 3, ma circa 1 paziente su 10 ha effettuato almeno 4 o più cambi terapeutici. Il tasso annualizzato medio di ricadute durante i trattamenti immunomodulanti è diminuito molto rispetto alla fase pre-terapia (da 3.2 a 0.3) e il punteggio di disabilità misurato con la scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) è incrementato di soli 0.5 punti in media all'ul-

timo *follow-up*. La maggior parte dei pazienti (89%) al termine dell'osservazione aveva un EDSS ≤ 3.5 .

Nonostante l'assenza di un gruppo di controllo, questi dati supportano l'efficacia a lungo termine dei trattamenti immunomodulanti nella forma pediatrica di SM. Inoltre, l'ultimo punteggio EDSS della nostra coorte è risultato essere molto più basso (mediana: 1,5) rispetto ai primi lavori pubblicati in letteratura ⁽¹⁵⁾, dove i pazienti con SM pediatrica non erano tutti trattati o iniziavano tardivamente una terapia. Questo confermerebbe ancora una volta l'efficacia dei farmaci immunomodulanti nel modificare il decorso della malattia anche nella popolazione pediatrica. Si segnala comunque che uno dei pazienti di questo studio è andato incontro a un decesso secondario a una forma molto grave di SM, all'età di 23 anni. Visto il lungo *follow-up* e i numerosi cambi di terapia, in questo studio non sono stati registrati gli effetti collaterali e le cause d'interruzio-

ne dei singoli farmaci. Il frequente passaggio a terapie di seconda linea suggerisce comunque che, come già ampiamente riportato in letteratura ⁽⁴⁾, i pazienti con SM pediatrica hanno una forma infiammatoria più florida. Durante il *follow-up* è stato registrato un solo evento avverso serio: un caso di PML in una paziente già maggiorenne trattata con natalizumab per più di 24 mesi (precedentemente immunosoppressa e positiva per anticorpi anti-JCV), esitata in una forma di epilessia farmaco-resistente e una lieve compromissione cognitiva.

Analisi esplorative hanno inoltre identificato come possibile fattore prognostico protettivo iniziare un trattamento immunomodulante prima dei 12 anni di età. Questo dato potrebbe essere spiegato da un lato da un maggior funzionamento dei meccanismi neuroprotettivi in età pediatrica e, dall'altro, da una certa immaturità pre-puberale del sistema immunitario, che potrebbe essere più responsivo alle terapie immunomodulanti ⁽¹⁴⁾.

In questo studio, quindi, è emerso come i pazienti con SM pediatrica vadano incontro a numerose modifiche terapeutiche negli anni successivi l'inizio della loro prima terapia, sia per motivi di efficacia che probabilmente di tolleranza, aderenza e sicurezza. Questo dato implica due considerazioni: la prima è che bisognerà sempre di più pensare a un trattamento precoce ad elevata efficacia in questa popolazione, al fine di evitare attacchi acuti e l'accumulo di disabilità. D'altro canto, questi pazienti dovranno essere seguiti e trattati per lungo tempo, per cui sarà sempre necessario considerare anche la sicurezza e tollerabilità della terapia scelta, soprattutto nei



più piccoli. Infatti, nello studio sopra citato il 15% dei pazienti (circa 1 ogni 6) è rimasto in trattamento con la primissima terapia impostata fino all'ultimo *follow-up* (in media 12 anni). Pertanto, i farmaci immunomodulanti iniettivi di prima linea (interferoni-beta e glatiramer acetato) andranno sempre considerati nella valutazione iniziale del trattamento delle forme pediatriche di SM, considerando il loro ottimo profilo di sicurezza, soprattutto nei pazienti più giovani (pre-pubere) che potrebbero rispondere anche meglio a queste terapie.

La gestione della SM pediatrica non è però basata solamente sulla terapia farmacologica, ma richiede una presa in carico del paziente a trecentosessanta gradi. In *primis* va creata un'alleanza terapeutica con tutto il nucleo familiare, in modo che esso sia complementare al neurologo nell'osservazione dei possibili cambiamenti del quadro clinico, nel favorire l'aderenza terapeutica e il corretto monitoraggio dei possibili

li eventi avversi correlati. Inoltre, considerando la frequente presenza di problematiche cognitive e il forte impatto psicologico negativo che una malattia infiammatoria cronica può avere in così giovane età, sarà sempre necessaria una valutazione neuropsicologica completa e ripetuta nel tempo, associando eventualmente un percorso di psicoterapia ove necessario. La gestione a lungo termine del paziente pediatrico potrebbe essere anche favorita da strumenti digitali (come ad esempio, applicazioni per *smartphone*), oramai molto utilizzati dalle nuove generazioni, soprattutto per quei pazienti con problematiche logistiche di afferenza al Centro (come nel caso, ad esempio, di pazienti provenienti da altre regioni).

Infine, vista la rarità di questi pazienti (in particolare dei più piccoli) e la loro elevata attività infiammatoria iniziale, sarebbe ottimale una presa in carico in un Centro altamente specializzato, in modo da garantire una gestione da parte di neurologi

esperti con accesso a tutte le terapie disponibili e, eventualmente, anche a sperimentazioni in corso.

Conclusioni

La gestione a lungo termine dei pazienti pediatrici affetti da SM deve essere dinamica. Infatti, negli anni successivi l'inizio di una terapia immunomodulante iniettiva di prima linea sarà probabile dover effettuare dei cambi terapeutici, sia per motivi di efficacia che per problematiche di tolleranza o sicurezza.

Nei pazienti con elevata attività di malattia non responsivi ai farmaci di

prima linea, o con rapida evoluzione già all'esordio, sarà fondamentale considerare precocemente trattamenti più potenti: natalizumab al momento, probabilmente fingolimod in un prossimo futuro. L'obiettivo principale dovrà sempre essere la riduzione stabile dell'attività infiammatoria, ricordandosi che anche questi pazienti possono andare incontro a un accumulo di disabilità permanente, nonostante la loro iniziale capacità di recupero.

Nonostante ciò, farmaci di prima linea quali interferoni-beta e glatiramer acetato dovranno sempre essere

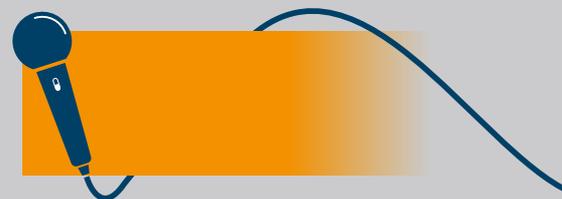
presi in considerazione nelle fasi iniziali, in quanto alcuni pazienti (circa 1 ogni 6 nel nostro studio) potranno avere un'ottima e prolungata risposta a tali terapie, senza incorrere in eventi avversi severi o inattesi. Per garantire un'adeguata aderenza terapeutica e un corretto monitoraggio della malattia e dei possibili effetti collaterali dei farmaci sarà importante prendere in carico il paziente globalmente, coinvolgendo il nucleo familiare, il pediatra curante e il neuropsicologo del Centro, che dovrà valutare periodicamente il quadro cognitivo e psicologico ■

Bibliografia

1. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16(2):327-49.
2. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007; 6(10):887-902.
3. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(1):54-9.
4. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007; 356(25):2603-13.
5. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72(11):961-7.
6. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008; 70(20):1891-7.
7. Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S, et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S28-37.
8. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, et al. Pediatric multiple sclerosis: escalation and emerging treatments. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S103-9.
9. Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003;34(3):120-6.
10. Tenembaum SN, Banwell B, Pohl D, et al; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol.* 2013;28(7):849-56.
11. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC neurology.* 2015;15:174.
12. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1870-80.
13. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1017-1027.
14. Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L, et al; iMED Registry and Gruppo di Studio SM-Società Italiana di Neurologia. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: a multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Mult Scler.* 2018 Jan 1:1352458518754364.
15. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler.* 2002;8(2):115-8.

L'intervista

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale degli Infermi, Biella



Abbiamo visitato il Centro Sclerosi Multipla di Biella, incontrando il Dott. Graziano Gusmaroli - Direttore della SC di Neurologia - il Dott. Lorenzo Capone - Responsabile del Centro SM - la Dott.ssa Emanuela Schintone - collaboratrice nell'ambulatorio di SM. Gli intervistati raccontano la realtà di un Centro SM di media grandezza, come la gran parte di quelli piemontesi, distribuiti in maniera capillare sul territorio regionale. Il Centro Sclerosi Multipla di Biella ha i suoi ambulatori nel nuovo Ospedale degli Infermi di Biella, inaugurato non più di 5 anni fa.

Dott. Gusmaroli quando nasce il vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro SM di Biella nasce circa 15 anni fa quando mi fu conferito l'incarico di Direttore dell'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale degli Infermi di Biella e quando la Regione Piemonte decise di dotare il territorio di una rete capillare di strutture ambulatoriali che seguissero i malati di SM.

Nel 2010 decisi che il Dott. Lorenzo Capone, da qualche mese trasferitosi dall'AOU Policlinico di Bari, ne diventasse responsabile e lo riorganizzasse.

Nel 2014 le attività cliniche dell'Ospedale di Biella sono state trasferite nel nuovo Ospedale degli Infermi e il relativo Centro SM ha trovato una degna sistemazione, in una nuova e moderna struttura. Il Centro risponde alle esigenze del territorio biellese con i suoi 200.000 abitanti e la sua attività istituzionale si integra proficuamente con quella di volontariato della locale sede AISM di Biella.

Dott. Gusmaroli mi potrebbe descrivere l'organizzazione del Centro?

Il Centro ha una connotazione organizzativa classica, secondo la struttura tipica dei Centri a prevalente ruolo assistenziale del Sistema Sanitario Nazionale, i cui unici limiti sono legati alla scarsità di risorse che il sistema destina per queste attività. Sotto il profilo medico il responsabile è, come detto, il Dott. Lo-

renzo Capone, affiancato dalla Dott.ssa Emanuela Schintone. Collabora poi, nell'attività di ricerca, la Dott.ssa Mara Ravagnani. La psicologa Cinzia Communara si occupa del problema della comunicazione della diagnosi, dei test psicometrici al momento della diagnosi e dell'assistenza psicologica ai pazienti.

Anima del Centro di SM di Biella è l'onnipresente Sig.ra Elisa Gilardino, infermiera specializzata per malati di SM. Lei tiene costantemente le fila, in tempo reale, tra pazienti e personale medico, filtrando le richieste di coloro che, in qualsiasi momento della giornata, si presentano negli ambulatori del Servizio o telefonicamente propongono i loro problemi e le loro esigenze. Il cosiddetto "triage" delle richieste è un servizio particolarmente apprezzato da parte degli utenti.

La Sig.ra Gilardino si occupa della dispensazione dei farmaci iniettivi e orali e della somministrazione, in *Day Service* o *Day Hospital* (sono disponibili due

posti letto), di natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, cortisone ad alte dosi o del monitoraggio cardiovascolare per il fingolimod. Gli infermieri del *Day Hospital* dipartimentale sostituiscono la Sig.ra Gilardino quando è assente.

Dott. Capone dal punto di vista strutturale, quali sono le risorse a disposizione del Centro SM di Biella?

Nella nostra attività ci avvaliamo di risorse specialistiche già presenti nell'Ospedale, di solito tramite prestazioni in regime di *Day Service*, con canali di prenotazione di favore per i malati di SM. Le principali sono quella radiologica, per cui i nostri pazienti eseguono, secondo protocolli concordati, la risonanza magnetica e, se necessario, tutte le principali indagini ecografiche e radiologiche.

Il personale del Servizio di Neu-

rofisiologia, parte integrante della Struttura Complessa di Neurologia, compie tutti gli esami elettrofisiologici. Il laboratorio analisi esegue le principali indagini sul liquor tranne la ricerca delle bande oligoclonali, effettuata presso il laboratorio dell'AO di Novara, mentre per la titolazione dei NABs e degli anticorpi anti-natalizumab i relativi campioni ematici sono inviati al Centro specialistico di Orbassano (TO). Agli utenti poi sono garantite tutte le prestazioni specialistiche necessarie e quindi visite oculistiche, urologiche, cardiologiche, fisiatriche, dietologiche, logopediche, utilizzando sempre le risorse disponibili presso l'Ospedale degli Infermi di Biella. È sempre disponibile, infine, nell'Unità Operativa di Neurologia un posto letto, in area di degenza ordinaria, nella quale possiamo ricoverare i pazienti con SM bisognosi

di una maggiore intensità assistenziale o di particolari accertamenti diagnostici.

Dott. Capone quanti sono i pazienti afferenti al vostro Centro e in percentuale come si distribuiscono secondo le diverse forme di SM?

Il Centro sta progressivamente adottando la cartella ambulatoriale elettronica, *iMed*, avendo aderito al progetto "Registro Italiano Sclerosi Multipla". Un borsista, inviato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - FISM Onlus - da più di un anno, progressivamente sta inserendo, nel relativo *database*, i 300 pazienti, che vi afferiscono. Gli utenti affetti da malattie demielinizzanti sono distribuiti in percentuale, secondo il tasso di prevalenza nazionale, nei vari sottotipi di malattia, quindi il 70% con forme RR e il 10% nelle rispettive forme CIS, SP e PP.



L'ingresso dell'Ospedale degli Infermi, Biella.



Day Hospital del Centro SM di Biella.

In parallelo alla cartella elettronica, in fase di adozione, il Centro è dotato di un buon archivio cartaceo e di un dettagliato *database* che comprende anche tutti gli altri malati affetti da malattie demielinizzanti. Sono 230 i pazienti con SM seguiti continuamente, utilizzando precisi protocolli assistenziali, di cui si è dotato il nostro Servizio, con controlli ambulatoriali programmati a intervalli tra 1 e 6 mesi, secondo forma e gravità della patologia e la terapia in atto. Centoquarantacinque utenti praticano un trattamento specifico per la malattia e ad altri 12 io e la Dott.ssa Schintone prescriviamo la terapia sintomatica per la spasticità con *Cannabis sativa*.

Dott. Capone la comunicazione della diagnosi al paziente è un momento molto delicato; come gestite quest'aspetto?

La comunicazione della diagnosi al paziente è un momento delicato indipendentemente dalla malattia, quando questa è di particolare gravità ed espone il paziente alla necessità (o convinzione) di dover riconsiderare molti aspetti della sua vita progettuale.

Nel nostro Centro sono diversi i possibili percorsi che portano il malato a una diagnosi di SM. Essendo l'Ospedale una struttura periferica dotata di tutti i supporti diagnostici, sono molti i pazienti cui facciamo la prima diagnosi di malattia; alcuni utenti giungono presso il nostro Centro clinico attraverso gli ambulatori della SC di Oculistica,

altri tramite il Pronto Soccorso, altri infine dagli altri ambulatori della nostra Unità Operativa e del territorio.

In questi anni è stato proficuo il lavoro di sensibilizzazione svolto dal Centro SM, in collaborazione con l'AIMS di Biella, dei medici di base ai quali, con mirati corsi di aggiornamento, è stata illustrata la malattia nei vari aspetti clinici, diagnostici, terapeutici e assistenziali. Il problema della diagnosi è affrontato a *step* successivi, spesso con l'aiuto della psicologa, per tutelare la salute psicologica del paziente, ma anche perché i diversi livelli di certezza diagnostica si raggiungono operativamente in momenti differenti, via via che si ha la disponibilità dei diversi esami e del liquor in particolare. Dopo aver fornito i recapiti telefonici del Centro, i malati ricevono materiale informativo - per gran parte fornito dalla locale sede AISM - e sono indirizzati a siti internet considerati affidabili. Nell'ambito del gruppo di medici che si occupano di SM, vi è un continuo confronto che permette una maggiore omogeneità e meditazione nei comportamenti diagnostici e assistenziali. Vi è la massima disponibilità di tutti coloro che lavorano nel Servizio, di favorire la relazione *equipe*-paziente per far comprendere al malato i diversi aspetti della patologia, rispondendo a qualsiasi quesito egli/ella ci ponga. Al momento della diagnosi si attiva immediatamente un percorso per l'assistenza con appuntamenti programmati per avviare un'eventuale DMT

(*Disease Modifying Therapy*) e i successivi controlli clinici e/o diagnostici.

Dott. Capone riguardo l'aspetto terapeutico, quali sono le attuali possibilità per un paziente affetto da SM?

Ai pazienti sono prescritti tutti i trattamenti farmacologici forniti dal SSN. Sono correntemente dispensati direttamente presso l'ambulatorio specialistico i vari interferoni-beta, glatiramer acetato, teriflunomide, BG12 fumarato e azatioprina.

Dopo il monitoraggio cardiocircolatorio giornaliero previsto da AIFA, effettuato in regime di *Day Hospital*, prescriviamo fingolimod. In *Day Service* terapeutico sono somministrati natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, rituximab.

Con l'avvento di tali terapie, raramente prescriviamo immunosoppressori quali mitoxantrone e ciclofosfamide, relegati a forme di malattia particolarmente aggressive. Distribuiamo infine, dopo il relativo addestramento, i nuovi sintomatici quali il modulatore del sistema endocannabinoide della *Cannabis sativa*, nei casi di spasticità mal controllata da terapia antispastica di prima scelta; prescriviamo fampridina e 4-aminopiridina galenica laddove siano soddisfatti i criteri per tale trattamento e in base alle richieste o possibilità economiche dei pazienti. All'occorrenza, nel nostro Ospedale è possibile eseguire la plasmaferesi e in passato per la SM abbiamo utilizzato immunoglobuline endovena.

Dott.ssa Schintone come affrontate nel vostro Centro la disabilità e la necessità di riabilitazione dei vostri pazienti?

Se necessario, già in fase di diagnosi offriamo ai malati una consulenza riabilitativa. Il nostro rapporto con i neuroriabilitatori e con un gruppo addestrato di fisioterapisti dell'Ospedale e del territorio, per questo tipo di pazienti, è molto stretto. Prescriviamo il cosiddetto "percorso benessere", finanziato in parte dalla locale sede AISM, per i pazienti con esiti di malattia, in strutture riabilitative convenzionate presenti sul territorio biellese, compresa la riabilitazione in piscina.

Dott.ssa Schintone negli ultimi anni c'è stata un'evoluzione importante per migliorare la qualità di vita delle persone affette da Sclerosi Multipla. Che cosa ne pensa e cosa si aspetta nel prossimo futuro?

Da qualche anno si stanno affermando farmaci potenzialmente molto efficaci nel controllo dell'infiammazione, che stiamo imparando a gestire, non scevri da rischi, ma che ci permetteranno nel tempo di personalizzare sempre più la terapia, per ottenere un miglioramento della qualità della vita e una reciproca soddisfazione di operatore e paziente.

La maggiore attenzione che stiamo ponendo negli ultimi anni alle terapie sintomatiche poi è un punto molto importante, poiché la SM è una malattia che coinvolge più ambiti di disabili-

tà, oltre a quella motoria. Penso alla gestione del dolore, alla sfera che attiene ai disturbi cognitivi e psicologici, alla fatica, ai disturbi sfinterici, a quelli sessuali e alla gestione della gravidanza.

Il Centro SM di Biella ha un occhio di riguardo per il mondo femminile: è l'unico Centro piemontese a cui è stato riconfermato, dopo il 2014, il Bollino Rosa, nel 2017. La nostra *equipe*, incoraggiandole, segue con attenzione, dal periodo di concepimento al puerperio, le donne affette da malattia demielinizzante che decidono di intraprendere una gravidanza.

Dott. Gusmaroli il Centro di SM di Biella si dedica a progetti di ricerca?

L'attività di ricerca è importante nell'attività ospedaliera, non solo nel campo della SM. Migliora il *modus operandi* degli operatori, incentivati ad un aggiornamento e ad una formazione continua, e a mantenere elevati standard di assistenza. In tali condizioni la SC di Neurologia di Biella è coinvolta in diversi studi clinici multicentrici. La partecipazione a *trial* clinici sponsorizzati rappresenta anche un'opportunità economica per la struttura pubblica, che può reinvestire i guadagni in una migliore assistenza



L'equipe del Centro SM di Biella - da sinistra: Dott. Lorenzo Capone (Responsabile del Centro SM), Dott.ssa Pamela Pastorello, Sig.ra Elisa Gilardino (Infermiera del Centro SM), Dott. Graziano Gusmaroli (Direttore della SC di Neurologia), Dott.ssa Emanuela Schintone, Dott.ssa Mara Ravagnani.

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



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



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

Medipney
COMMUNICATION

e in nuove attrezzature, aiutando anche finanziariamente altri medici ad inserirsi in Ospedale. Il Centro di SM di Biella, da quando è stato riorganizzato sotto la gestione del Dott. Capone, negli anni ha aderito a diversi studi multicentrici nazionali e internazionali da me coordinati, che i nostri borsisti, negli anni passati e ancora oggi, gestiscono. Tra i più significativi cito lo studio multicentrico internazionale di fase III su ocrelizumab (OPERA), adesso in fase di estensione, e vari studi prospettici osservazionali, conclusi o in corso, quali BEACON, BEGIN, CFTY720DIT02, SURFINIA, VANTAGE, RELIEF o epidemiologici retrospettivi come AGORA' o il recente progetto "Registro Italiano Sclerosi Multipla".

Dott. Capone qual è la sua visione del Centro di SM del prossimo futuro e come pensa si svilupperà il Centro di cui è responsabile?

La complessità dei bisogni e dei percorsi assistenziali delle persone con SM si misura con interventi che nella gran parte del nostro Paese sono frammentati, parcellizzati e dispersi in diverse articolazioni e servizi. I bisogni dei malati mutano con l'evolversi della patologia.

Emerge così la difficoltà di un processo di presa in carico unitario e integrato, in grado di mettere davvero al centro la persona con SM, costretta spesso a ricorrere a prestazioni, presso diversi servizi della rete. In questo quadro, secondo il mio parere, un sistema di Centri clinici, di grandezza media e

a misura d'uomo, rimane lo snodo centrale dell'assistenza alle persone con SM, soprattutto di quelle in condizioni intermedie, cioè coloro che sono a metà strada tra neo-diagnosticati e coloro che sono in condizioni cliniche di disabilità più avanzate, nel decorso della malattia.

Vi sono luci e ombre per un Servizio, come il nostro, che ha raddoppiato il numero di utenti in 5 anni, cioè da quando è stato inaugurato il nuovo Ospedale. Da un lato la struttura è dotata

di nuovi spazi e moderne attrezzature, dall'altro l'intero sistema soffre delle scarse risorse messe a disposizione, a causa delle difficoltà economiche del nostro Paese, che a volte frenano l'entusiasmo degli operatori e ne limitano le attività. Ciò si ripercuote sul Centro SM, inquadrato nella SC di Neurologia dell'Ospedale degli Infermi di Biella, che è posto e si pone, anche per il futuro, l'obiettivo centrale della cura della persona affetta da una patologia demielinizzante ■

CENTRO SCLEROSI MULTIPLA DI BIELLA

Il Centro Sclerosi Multipla di Biella è un Servizio della SC di Neurologia. Ospedale degli Infermi di Biella, Via dei Ponderanesi 2 - 13875 Ponderano (BI)
Tel. 0151.5157538, Fax 0151.5157404 - Email: lorenzo.capone@aslbi.piemonte.it

STAFF

Direttore SC di Neurologia: Graziano Gusmaroli
Medici del Centro SM: Lorenzo Capone, Emanuela Schintone, Mara Ravagnani.
Psicologa: Cinzia Comunara
Infermiera: Elisa Gilardino
Pazienti in carico: 300 con provenienza preferenziale dalle province di Biella (80%), Vercelli (10%) e Torino (10%).

COLLABORAZIONI LOCALI E NAZIONALI

- Centro di Riferimento regionale per la SM di Orbassano
- Clinica Neurologica Università di Bari: Centro SM
- IRCSS San Raffaele, Milano
- IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - FISM Onlus
- Associazione Italiana Sclerosi Multipla: Genova, Via Operai 40 - Biella, Via Piave 11

RISORSE DISPONIBILI

Posti letto in SC Neurologia: 27 letti in ricovero ordinario, 2 in Day Hospital.
Laboratorio di Neurofisiopatologia: EEG di routine e speciali, PEV, BAEPS e SEPS, EMG.
Laboratorio di Neurosonologia: Eco-color-Doppler e TCCD.
Servizio di Psicologia: testistica diagnostica e psicoterapia.

Consulenze ed esami sono attivabili direttamente dal Centro SM per disponibilità preordinata di posti: radiologia, oculistica, urologia, medicina riabilitativa, medicina interna, cardiologia, dietologia, logopedia.

La gestione clinica dell'ipertono nel paziente affetto da sclerosi multipla

Sabrina Fabbri

Divisione di Neurologia, Ospedale P.A. Micone, Asl3, Genova-Sestri Ponente

Introduzione

Il tono muscolare è la resistenza che il muscolo a riposo offre al suo allungamento passivo. Nella pratica clinica esso viene valutato principalmente muovendo passivamente un segmento di arto o qualche altra parte del corpo (testa, ad esempio) ed osservando la resistenza allo stiramento che si verifica nei muscoli sottoposti ad allungamento.

Per valutare correttamente il tono muscolare, è fondamentale che i muscoli esaminati siano il più possibile rilassati. Se il soggetto sano è completamente rilassato, l'esaminatore apprezza solo una minima resistenza alla mobilizzazione articolare. Nel soggetto sano, il tono muscolare è determinato dalle proprietà intrinseche del muscolo, che si comporta come un elastico offrendo una certa resistenza al suo allungamento passivamente imposto; esso dipende dal trofismo muscolare e da tutti quei fattori che influenzano il trofismo muscolare stesso (sesso, età, attività fisica).

Nella prima parte del secolo scorso era opinione piuttosto diffusa che il tono muscolare nel soggetto sano fosse dovuto all'attivazione del riflesso da stiramento; in realtà studi condotti con l'elettromiografia (EMG) di superficie hanno permesso di escludere questa possibilità dimostrando che, alle velocità di stiramento muscolare con le quali di norma si valuta il tono muscolare (in genere al di sotto dei 200°/secondo), non si registra alcuna attivazione muscolare riflessa.

Per ipertonia si intende un aumento del tono muscolare: classicamente si distingue una ipertonia spastica o spasticità, che è uno degli aspetti clinici tipici della sindrome del motoneurone superiore, ed una ipertonia extra-piramidale o rigidità, che si riscontra nella sindrome parkinsoniana.

La sclerosi multipla (SM) è una delle malattie che possono determinare la sindrome del motoneurone superiore e dunque un quadro di ipertonia spastica.

L'ipertono nel paziente affetto da sclerosi multipla

L'ipertono muscolare è molto frequente nei pazienti affetti da SM: circa il 10-20% dei pazienti presenta ipertono già entro 2-3 anni dalla diagnosi. Se consideriamo poi il paziente in fase avanzata, ad esempio dopo 20 anni di malattia, l'ipertono è allora presente nell'80-90% dei casi. L'aumento del tono muscolare è quindi un fenomeno estremamente comune nella storia clinica dei pazienti affetti da SM.

In realtà l'ipertono nel paziente affetto da sindrome del motoneurone superiore, e dunque nel paziente affetto da SM, è un segno clinico non riconducibile ad un unico fenomeno. La spasticità, infatti, è solo una delle cause che possono determinare ipertono nel paziente con sindrome del motoneurone superiore.

Gli altri sono rappresentati dalle modificazioni muscolari intrinseche, dalla distonia spastica e dall'esagerazione del riflesso flessorio. Esamineremo questi 4 fenomeni se-

paratamente, indicando per ciascuno i provvedimenti terapeutici più idonei.

Modificazioni muscolari intrinseche

Nel soggetto con sindrome del motoneurone superiore, la componente fibrosa del muscolo tende progressivamente ad aumentare.

Tale processo di fibrotizzazione, dovuto all'accorciamento del muscolo per perdita di sarcomeri, riduce l'estensibilità muscolare, determinando l'insorgenza di ipertono. L'accorciamento muscolare prende il nome di contrattura.

La causa prima di queste modificazioni muscolari è l'assenza di movimento, soprattutto quando il muscolo immobile viene mantenuto in posizione accorciata. L'assenza del movimento è ovviamente dovuta alla paralisi centrale, segno clinico principale della sindrome del motoneurone superiore.

Pensiamo al muscolo tricipite della sura in un paziente allettato: il paziente giace per lo più in posizione supina, con il piede in estensione passiva (flessione plantare).

Il tricipite della sura rimane per ore immobile ed in posizione accorciata. Esso dunque va incontro a quelle modificazioni strutturali che portano alla fibrosi, alla perdita di sarcomeri, all'aumento del tono e, alla fine, alla contrattura muscolare. Queste modificazioni strutturali si possono verificare molto precocemente, anche nel corso di poche settimane.

La contrattura muscolare blocca l'articolazione in una posizione forzata (flessione od estensione), determinando ovviamente grave disabilità. Tale fenomeno deve essere prevenuto attraverso la fisioterapia.



Spasticità

La spasticità è un riflesso da stiramento patologico, nel senso che essa è un tipo di riflesso da stiramento che non è presente nel soggetto sano. Il riflesso da stiramento può essere classificato in due forme, sulla base della velocità dell'allungamento muscolare: riflesso da stiramento fasico e riflesso da stiramento tonico. Il riflesso da stiramento fasico si ottiene per allungamenti muscolari estremamente veloci; viene comunemente elicitato attraverso la percussione tendinea e prende il nome di riflesso osteo-tendineo.

Il riflesso da stiramento tonico viene evocato da allungamenti muscolari lenti, come quelli che si determinano quando viene mobilizzata l'articolazione per valutare il tono muscolare. Nel soggetto sano a riposo, col muscolo rilassato, il riflesso tonico non è elicetabile. Nel paziente con sindrome del motoneurone superiore, invece, è possibile evocare un riflesso da stiramento tonico nel muscolo rilassato.

Gli studi condotti con l'EMG hanno dimostrato che la spasticità è un fenomeno puramente dinamico,

presente quindi solo durante l'allungamento muscolare. Al di fuori della fase dinamica dell'allungamento, il muscolo spastico può essere mantenuto rilassato, sia quando esso è accorciato sia quando esso è mantenuto disteso. La spasticità è velocità-dipendente: l'entità della contrazione riflessa aumenta all'aumentare della velocità dello stiramento muscolare.

La spasticità è riconducibile ad un'alterata attività del fascio reticolo spinale (via discendente che collega la corteccia al motoneurone inferiore) ed in particolare ad un aumento dell'attività eccitatoria da parte del fascio reticolo spinale ventrale.

La spasticità è un fenomeno che può portare a disabilità nel paziente affetto da SM. Essa quindi richiede un trattamento specifico, che è in prima battuta, di tipo fisioterapico. La spasticità infatti, come tutti i riflessi, si abitua, vale a dire si riduce progressivamente quando evocata in modo ripetuto. Fondamentale è, quindi, l'allungamento muscolare passivo seriato del muscolo sede di spasticità e il rinforzo del muscolo antagonista. Talora la fisioterapia da sola

non è sufficiente: è necessario dunque un trattamento farmacologico specifico, analogo a quello discusso nel paragrafo successivo dedicato alla distonia spastica.

Distonia spastica

Causa frequente di ipertono muscolare nel soggetto affetto da sindrome del motoneurone superiore, viene comunemente confusa con la spasticità. Anche la distonia spastica, come la spasticità, è caratterizzata dalla presenza di un riflesso tonico da stiramento, che dipende dalla velocità dell'allungamento passivamente imposto. La differenza risiede nel fatto che nel soggetto affetto da distonia spastica il muscolo è già contratto prima dell'allungamento passivo: il soggetto cioè non riesce a mantenere il muscolo rilassato. Quando il muscolo viene allungato la contrazione aumenta (riflesso tonico da stiramento) e tale rimane durante la fase statica dell'allungamento, cioè quando il muscolo viene mantenuto fermo in posizione allungata. Nella distonia spastica il soggetto non è in grado, pertanto, di rilassare il muscolo e lo stesso rimane tonicamente attivo per gran parte della giornata. Per distinguere la distonia spastica dalla spasticità, è necessario lo studio con EMG di superficie. Dal punto di vista fisiopatologico, è molto probabile che la distonia spastica rappresenti una forma di "super-spasticità", dove l'incremento dell'eccitabilità del motoneurone risulta talmente elevato da farlo "scaricare" anche in assenza della fisiologica attivazione da parte dei fusi neuro-muscolari, vale a dire senza la necessità di allungare passivamente il muscolo. La distonia spastica è causa di grave disabilità, può indurre modificazio-



ni posturali e favorire le alterazioni muscolari intrinseche. La fisioterapia di solito non è sufficiente da sola, vi è spesso la necessità di utilizzare una terapia farmacologica. Se la distonia spastica tende ad essere localizzata, allora il trattamento di scelta è la tossina botulinica. La tossina, inocolata direttamente nel muscolo affetto, viene internalizzata nel terminale presinaptico del motoneurone inferiore, dove inattiva le proteine che permettono la fusione delle vescicole contenenti l'acetilcolina con la membrana plasmatica, impedendone quindi il rilascio. La tossina botulinica determina pertanto una "denervazione chimica" del muscolo. Se la distonia spastica si localizza in varie parti del corpo (ad esempio ai 4 arti), allora il trattamento con farmaci che agiscono per via sistemica può essere indicato. La maggior parte dei farmaci agisce attraverso la modulazione dell'attività dei principali neurotrasmettitori del sistema nervoso centrale (GABA, aminoacidi eccitatori, monoamine). I farmaci più utilizzati sono il baclofene, la tizanidina, il diazepam e i cannabinoidi. Il baclo-

fene è un agonista del GABA. Esso si lega ai recettori B del GABA (GABA-B). Il suo effetto collaterale più importante è rappresentato dalla sedazione e dalla stanchezza. Nei casi di grave distonia spastica localizzata agli arti inferiori, il baclofene può essere somministrato direttamente nello spazio intratecale mediante l'impianto di un catetere nello spazio sub-aracnoideo e una pompa a infusione posizionata in una tasca cutanea a livello addominale. La tizanidina è un agonista dei recettori adrenergici α -2. Anch'essa può indurre sedazione, come del resto le benzodiazepine, che potenziano il legame del GABA con i recettori di tipo A (GABA-A). I cannabinoidi sono alcaloidi estratti dalla *Cannabis sativa* con effetto miorilassante. Quelli meglio identificati sono il delta-9-tetraidrocannabinolo (delta-9-THC) e il cannabidiolo (CBD). L'utilizzo di cannabinoidi può avvenire per os, per via inalatoria e per via orale transmucosale tramite formulazione spray. Anch'essi non sono scevri da effetti collaterali, in particolare vertigini, nausea ed astenia.

La distonia spastica è spesso causa di grave disabilità anche se talvolta può essere utile, in particolare quando essa si localizza a livello del muscolo quadricipite femorale; in tal caso, infatti, può trasformare un arto gravemente paretico o plegico in un arto in grado di sorreggere il peso del corpo. Il paziente, cioè, non sarebbe in grado di stare in piedi a causa del deficit di forza, ma grazie alla distonia spastica può farlo. Per questo la tossina botulinica non viene utilizzata, tranne in casi selezionati, per trattare l'ipertono del quadricipite femorale. La terapia intratecale con baclofene, estremamente efficace nel ridurre l'eccessiva contrazione muscolare che caratterizza la distonia spastica, agisce diffusamente a livello della muscolatura degli arti inferiori, non risparmiando di certo il quadricipite femorale. Ne risulta che tale terapia spesso controlla perfettamente la distonia spastica, ma aumenta le difficoltà incontrate dal paziente nel mantenimento della stazione eretta.

Esagerazione del riflesso flessorio

Tutti i fasci discendenti che dalla corteccia giungono al motoneurone inferiore esercitano un controllo inibitorio sul riflesso flessorio. Ne deriva che in caso di grave sindrome del motoneurone superiore, con lesione completa di tutte le vie motorie discendenti, la spasticità e la distonia spastica non si sviluppano; diventa invece preponderante l'esagerazione del riflesso da stiramento. Ciò accade soprattutto in presenza di lesioni a livello spinale. L'esagerazione del riflesso da stiramento si manifesta con una flessione (retrazione) di un arto inferiore oppure di entrambi gli arti inferiori. È una condizione che predispo-

ne fortemente allo sviluppo della contrattura muscolare, la quale fissa l'arto in una posizione permanente. Nelle lesioni complete delle vie motorie discendenti a livello del midollo spinale, la flessione dell'arto si manifesta anche in assenza di stimoli dolorosi; ad esempio solo sfiorando la cute si può determinare la retrazione dell'arto. Nelle lesioni parziali delle vie motorie discendenti, spesso la flessione dell'arto è dovuta ad uno stimolo nocicettivo, tipicamente una lesione da decubito. Anche le infezioni delle vie urinarie e la ritenzione urinaria costituiscono spine irritative predisponenti all'esagerazione del riflesso flessorio. L'esagerazione del riflesso flessorio è un fenomeno altamente disabilitante, impedisce la stazione eretta, predispone alla contrattura muscolare e causa dolore.

Nella gestione dell'esagerazione del riflesso flessorio, fondamentale è la prevenzione e la cura delle spine irritative che lo determinano ovvero che ne inducono il peggioramento. Quindi fondamentale risulta la prevenzione e la cura dei decubiti, la prevenzione e la cura delle infezioni delle vie urinarie, la corretta gestione della ritenzione urinaria e di tutte le condizioni che possono generare dolore. Se ciò non basta, bisogna utilizzare terapie specifiche. Il baclofene è particolarmente indicato, in entrambe le sue modalità di somministrazione, per os oppure per infusione intratecale mediante pompa. Anche l'infiltrazione con tossina botulinica nei muscoli della loggia posteriore della coscia può essere molto utile, con il vantaggio di agire solo nei muscoli infiltrati. L'infusione intratecale di baclofene, infatti, ha un ottimo effetto sugli spasmi flessori, ma agisce anche sui muscoli

estensori, compreso il quadricipite femorale. Pertanto, tale terapia può risolvere completamente gli spasmi flessori, ma può trasformare un paziente in grado di stare in piedi in un paziente costretto in sedia a rotelle. Nei pazienti deambulanti può essere quindi utile l'associazione di tossina botulinica al baclofene per os.

Conclusioni

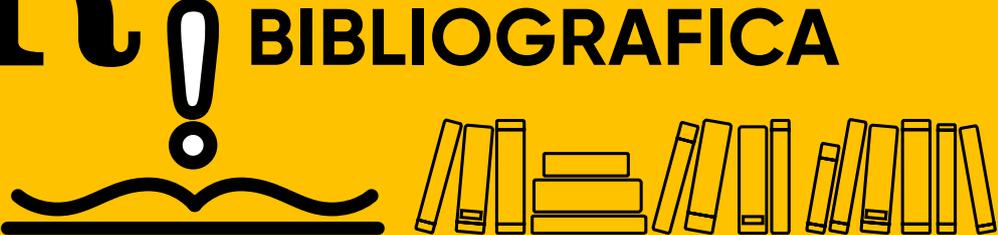
È particolarmente importante, nel paziente affetto da SM, individuare le caratteristiche e le componenti di quello che comunemente chiamiamo ipertono spastico attraverso una completa valutazione clinica e, se necessario, strumentale. Questa caratterizzazione permette di attuare una corretta strategia dal punto di vista terapeutico, che non riguarda solo la terapia farmacologica in senso stretto ma anche, e soprattutto, la fisioterapia.

Nei pazienti affetti da SM, quindi, è fondamentale la "personalizzazione" non solo delle terapie specifiche *disease modifying*, ma anche del trattamento dell'ipertono spastico ■

Bibliografia

- Lorentzen J, Pradines M, Gracies JM, Bo Nielsen J. On Denny-Brown's "spastic dystonia" - What is it and what causes it? *Clin Neurophysiol.* 2018 Jan; 129(1):89-94.
- Marinelli L, Currà A, Trompetto C, et al. Spasticity and spastic dystonia: the two faces of velocity-dependent hypertonia. *J Electromyogr Kinesiol.* 2017; 37:84-89.
- Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler.* 2016;22(11):1386-1396.
- Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Bio-med Res Int.* 2014;2014:354906.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: "Association of British Neurologists" guidelines

Pract Neurol. 2019 Jan 5. pii: *practneurol-2018-002060*. [Epub ahead of print].

Multiple sclerosis (MS) is more common in women than men and is most commonly diagnosed in early adulthood; thus, many patients will not have completed their families at the time of diagnosis. There is increasing awareness of the importance of early treatment in preventing long-term disability in MS. Delaying treatment until women with MS have completed their families can lead to the development of irreversible disability in at least some cases. It is therefore important to discuss family planning and pregnancy proactively. However, to date there is limited evidence to inform such discussions. We set out to develop consensus guidelines for the treatment of MS in pregnancy to encourage and facilitate discussions in this important area. The guidelines draw on available evidence from drug-specific pregnancy registers and published literature and have been scored by a panel of experts from a variety of disciplines using modified Delphi criteria. They cover prepregnancy counselling, management during pregnancy, delivery and anaesthetic options, postpartum advice and specific advice regarding currently licensed disease-modifying drugs. As the complexity and range of available disease-modifying drugs increase, further data gathering via a UK-wide MS pregnancy register is recommended.

L'Association of British Neurologists (ABN, www.theabn.org) pubblica quelle che di fatto si presentano come le prime linee guida organiche e dettagliate sulle problematiche correlate alla pianificazione familiare e alla gravidanza nella sclerosi multipla (SM).

Integrate da un'infografica accattivante elaborata a mo' di algoritmo decisionale, le raccomandazioni sono state elabo-

rate da un *panel* composto da neurologi, infermieri, ginecologi e ostetrici, ma anche da persone con SM.

L'obiettivo dichiarato è di ridurre le persistenti incertezze sulla gestione terapeutica più sicura e appropriata per le donne con SM in gravidanza e che allattano e, più in generale, per le coppie che convivono con la malattia e desiderano un figlio.

Premesso che le evidenze disponibili sono limitate – si auspica in tal senso un incremento di studi specifici e delle analisi osservazionali dei registri dedicati SM-gravidanza – gli esperti britannici individuano alcuni significativi punti chiave “condivisi”:

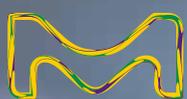
- un appropriato trattamento con un farmaco modificante il decorso della malattia (DMD, *Disease-Modifying Drug*) deve essere tempestivo per non pregiudicare i risultati a distanza e non può quindi assolutamente essere differito al completamento della progettualità familiare-genitoriale - di conseguenza, va sempre offerto un *counseling* specifico al momento della diagnosi;
- la possibilità di una gravidanza va sempre considerata al momento della prescrizione terapeutica in una donna con SM in età fertile (e anche nell'uomo malato);
- ben dimostrato l'effetto “protettivo” della gravidanza (riduzione delle recidive), è accettabile la scelta di molte donne di interrompere il DMD in gravidanza, tranne in quelle con malattia particolarmente attiva per le quali dovrebbe essere proposto e realizzato un trattamento appropriato;
- l'eventuale recidiva in gravidanza/allattamento può essere trattata in sicurezza con corticosteroidi;
- la sclerosi multipla non rende automaticamente a rischio la gravidanza e non dovrebbe di per sé condizionare la scelta sulle modalità del parto.

Il *panel* britannico - nel sottolineare che, secondo le “storiche” categorie della *Food and Drugs Administration* statunitense (www.drugs.com/pregnancy-categories.html), la stragrande maggioranza dei DMDs disponibili sono in categoria C (*risk not ruled out*), tranne il glatiramer acetato (categoria B, *no risk in other studies*) – concorda su alcune specifiche raccomandazioni di trattamento, ovvero:

- i DMDs iniettivi di prima linea (glatiramer acetato, beta-interferoni) possono essere continuati in tutta sicurezza in gravidanza;
- nelle donne in terapia con natalizumab (di regola, con malattia ad alta attività) il *counseling* va focalizzato sui significativi rischi correlati alla sua sospensione (riattivazione della malattia/*rebound*);
- la gravidanza non è raccomandata nei primi 4 mesi dopo un trattamento con alemtuzumab e nei primi 6 dopo cladribina;
- non è raccomandato il concepimento per 12 mesi dopo infusione di ocrelizumab e di ciò – tenendo conto anche della posologia su base semestrale - va avvisata la coppia al momento della prescrizione;
- dimetilfumarato e fingolimod dovrebbero essere evitati in gravidanza, se possibile;
- teriflunomide è controindicato in gravidanza.

Nelle conclusioni degli esperti britannici, di particolare interesse è la raccomandazione di creare delle unità operative neuro-ostetriche che possano ottimizzare la gestione della gravidanza e del *post-partum* nelle donne con sclerosi multipla.

Infine, le nuove linee guida, nel ribadire che la SM non rende automaticamente la gravidanza a rischio e non dovrebbe quindi essere considerata di principio una “controindicazione” al concepimento, possono certamente contribuire a ridurre la percentuale ancora elevata di “rinuncia definitiva alla genitorialità” (*definitive childlessness*), troppo spesso suggerita dallo stesso specialista curante, nelle coppie alle prese con la malattia. A tal proposito si segnala il progetto “Genitori si può, anche con la Sclerosi Multipla” (www.genitoriconsclerosimultipla.it), che rende tra l'altro disponibile in Rete un'agile guida per rispondere a dubbi e preoccupazioni delle giovani coppie con SM che desiderano procreare.



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

AGGIORNATI PER RIMANERE INFORMATO

Corso FAD per Neurologi, Farmacisti e Infermieri

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITÀ

9
crediti
ECM

Nuove sfide per una pianificazione responsabile e per la gestione personalizzata della gravidanza

8 maggio - 8 novembre 2019

obiettivo formativo

conoscenza e approfondimento delle tematiche relative alla personalizzazione della gestione interdisciplinare della gravidanza nella sclerosi Multipla

Modulo 1 | E. Capello (GE)

Sclerosi multipla, gravidanza e genitorialità tra passato e presente. Dalla proscrizione alla pianificazione familiare responsabile nell'era del trattamento

Modulo 2 | G. Mallucci (PV)

Il decorso della patologia nelle diverse fasi della gravidanza

Modulo 3 | R. Marziolo Resp. Scientifico (CT)

L'importanza del *counseling* di coppia alla diagnosi per una pianificazione familiare responsabile e scelte terapeutiche condivise

Modulo 4 | G. Maniscalco (NA)

La gestione della malattia in gravidanza: trattamenti sintomatici e possibilità di *disease modifying therapy* (DMT)

Modulo 5 | R. Totaro (AQ)

La gestione del parto nella donna con sclerosi multipla: problematiche ostetrico/anestesiologiche

Modulo 6 | D. Baroncini (Gallarate - VA)

Il *post-partum* nella donna con sclerosi multipla: allattamento e valutazioni terapeutiche

Per iscriversi ai corsi clicca sul seguente link www.mapyformazione.it/sm, compila e conferma la scheda di iscrizione.

Entro 48 ore lavorative, riceverai una email di conferma dell'avvenuta iscrizione. Ai corsi sono stati attribuiti **9 crediti formativi** per le categorie: **Medico Chirurgo** (Neurologo), **Farmacista** (ospedaliero, territoriale), **Infermiere**, **Infermiere pediatrico**

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

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

Con il supporto non condizionante di

MERCK



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

* Milioni di Unità Internazionali, misurati con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di

interferone beta 1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB 23 902 531).

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

Eccezioni 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).
- Ipsensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta.

Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico.

Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

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

Disturbi di tipo epilettico

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

Malattia cardiaca

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

Necrosi sul sito di iniezione

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

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

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

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-amino transferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale

pari al 1,3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano.

Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (\rightarrow 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'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli

devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

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

Grave insufficienza renale o epatica e grave mielosoppressione

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

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta 1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta 1a.

E' stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta 1a (beta 2 microglobulina e 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.

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

Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	Orticaria*	Edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*
Patologie del sistema 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*

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta 1a nell'uomo. E' noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive. Le pazienti in trattamento con Rebif che iniziano una gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza devono essere informate sui rischi potenziali e la possibilità di interrompere il trattamento deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3).

Nelle pazienti che, prima dell'inizio del trattamento, presentano un elevato tasso di ricadute, deve essere valutata, in caso di gravidanza, la decisione di interrompere il trattamento con Rebif, rischiando una grave ricaduta o di proseguire il trattamento con Rebif, aumentando il rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema.

Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria. La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta 1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing).

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti:

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

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e

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

Effetti correlati alla classe farmacologica

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

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

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

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

Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2 5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e 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 (AUC_{0-24} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Polossamero 188
L-metionina

Alcool benzilico

Sodio acetato

Acido acetico per regolazione del pH

Sodio idrossido per regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

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

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

Rebif 44 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia

Classe A Nota 65 – RR

4 cartucce preriempite da 1,5 mL

Prezzo al pubblico vigente Euro 1530,83

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>.



Numero Verde
800-44.44.22

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

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



REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente

Informazioni
e consigli

Device

Assistenza

Servizi

Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

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

MERCK

REBIF È L'ESPERIENZA CHE SA DISTINGUERSI.¹⁻⁸



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

Depositato in AIFA in data 20/09/2018 - Codice materiale: IT/REB0318/0006a



ESPERIENZA CHE CONTA

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

MERCK

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