

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2
SUPPLEMENTO
N. 2 - 2018

Biomarcatori nella sclerosi multipla

Simona Pontecorvo, Marta Altieri

26

Criteri decisionali nella terapia della sclerosi multipla

Giuseppe Ribizzi

34



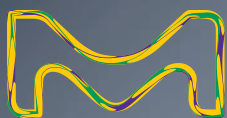
intervista a... dott. Rocco Totaro

42

Coenzima Q₁₀, un alleato naturale nella sclerosi multipla

Maira Gironi

44



Numero Verde
800-44.44.22

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



Informazioni
e consigli



Device



Assistenza



REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.



Servizi



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

MERCK



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2 - SUPPLEMENTO N. 2 - 2018

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

LITOGRAFTODI S.r.l.

Finito di stampare nel mese di giugno 2018

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



© Copyright 2018

Tutti i diritti riservati

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

In collaborazione con



Indice

Biomarcatori nella sclerosi multipla

Simona Pontecorvo, Marta Altieri

26

Criteri decisionali nella terapia della sclerosi multipla

Giuseppe Ribizzi

34

intervista a... dott. Rocco Totaro

42

Coenzima Q₁₀, un alleato naturale nella sclerosi multipla

Maira Gironi

44

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



 MEDIMAY COMMUNICATION

Biomarcatori nella sclerosi multipla

Simona Pontecorvo, Marta Altieri

Dipartimento di Neuroscienze umane, "Sapienza" Università di Roma

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM), la patologia infiammatoria più frequente del sistema nervoso centrale, generalmente colpisce i giovani adulti. Le forme attive, incluse le forme clinicamente isolate (CIS) e a ricadute (SM-RR), anche in fase progressiva, sono associate ad infiammazione focale e danno assonale, mentre le forme progressive sono caratterizzate da infiammazione diffusa e neurodegenerazione. In entrambi i casi la disseminazione nel tempo (DIT) e nello spazio (DIS) delle lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) sono le due principali caratteristiche della patologia. La diagnosi di SM rimane di esclusione rispetto ad altre patologie infiammatorie, sebbene le caratteristiche cliniche, di risonanza magnetica (RMN) e biologiche spesso forniscano chiari caratteri suggestivi di patologia, soddisfacendo i criteri diagnostici ⁽¹⁾. Sebbene l'eziologia della patologia sia sconosciuta, evidenze suggeriscono che risulti da una complessa interazione tra fattori ambientali, predisposizione genetica, as-

setto immunologico dell'individuo ⁽²⁾. I segni patologici sono l'infiammazione, la demielinizzazione, la rimielinizzazione, la neurodegenerazione e la formazione di cicatrici gliali, che si presentano sia focalmente sia diffusamente nella sostanza bianca (SB) e nella sostanza grigia (SG) di encefalo e midollo spinale ⁽³⁾. Questi elementi patologici sono presenti sia nelle forme *relapsing-remitting* (SM-RR), che primariamente e secondariamente progressive (SM-PP e SM-SP), sebbene possano variare tra queste forme qualitativamente e quantitativamente, e tra individui, contribuendo all'eterogeneità fenotipica e della risposta alla terapia ^(4,5). La SM è una patologia considerata generalmente autoimmune T-mediata; i linfociti transmigrano nel SNC per iniziare un danno tissutale ⁽⁶⁾. Sebbene i linfociti T Th1 e Th17 CD4⁺ mielina-specifici siano coinvolti nella patologia, anche altre cellule quali linfociti T CD8⁺, linfociti B, macrofagi e cellule *Natural Killer* (NK) contribuiscono alla patogenesi della patologia ⁽⁷⁾. È probabile che le risposte infiamma-

torie siano i mediatori chiave delle fasi precoci e che nel tempo ci sia una neurodegenerazione progressiva che correla con la progressione di disabilità. Tuttavia, le attuali evidenze indicano che in tutte le forme di malattia l'infiammazione sembra portare a demielinizzazione e neurodegenerazione, e nelle forme progressive (a differenza delle forme precoci in cui si evidenzia una compromissione della barriera emato-encefalica, BEE), l'infiammazione sia parzialmente compartimentalizzata all'interno del SNC e della BEE, rendendo gli attuali trattamenti anti-infiammatori inefficaci ⁽⁴⁾. Dunque, i meccanismi fisiopatologici coinvolgono principalmente 3 compartimenti:

- il sangue periferico, in cui i processi autoimmuni hanno luogo;
- la BEE, che ad un certo punto si rompe permettendo il passaggio di cellule nel SNC;
- il SNC, in cui le lesioni acute marchiano il tessuto con infiammazione e danno neurale, portando a segni di disabilità.

In ciascuno di questi comparti, cambiamenti dell'espressione genica di certi *set* di proteine e tipi cellulari sono segni distintivi di SM ⁽⁸⁾.

La disabilità clinica viene misurata con l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ⁽⁹⁾, mentre l'attività di malattia è valutata utilizzando la RMN con lesioni captanti gadolinio, fornendo lo strumento più oggettivo e sensibile per valutare la progressione e l'attività di malattia.

Biomarcatori nella sclerosi multipla

I biomarcatori sono degli indicatori misurabili di attività biologica e processi patologici, o risposte farmacologiche ad un intervento terapeutico. Un buon biomarcatore dovrebbe essere preciso e ripetibile, capace di distinguere tra pazienti affetti da SM e controlli, misurare infiammazione e grado di neurodegenerazione/rimielinizzazione, per fornire una foto più accurata dello stato di malattia ⁽¹⁾.

Per anni sono stati profusi molti sforzi per cercare di identificare biomarcatori in fluidi corporei (sangue e liquor) associati con vari aspetti della patologia a vari livelli (DNA, RNA, proteine, cellule) ⁽¹⁰⁾. L'applicazione di tecniche più avanzate ha aperto a nuove categorie di biomarcatori, tra cui espressione genica e *arrays* anticorpali, microRNA (miRNA), microvescicole circolanti (MVs). Tuttavia nonostante i numerosi studi su vari candidati, la maggior parte non è stata validata, e perciò non sono utili in clinica al momento. La mancanza di validazione è un problema comune dei biomarcatori di malattie complesse come la SM, riflettendo un *bias* nell'analisi statistica o mancanza di dati disponibili, ma possono anche indicare difficoltà nell'effettuare studi di validazione ⁽¹¹⁾.

La maggior parte degli studi cerca biomarcatori nel liquor col presupposto che più probabilmente riflettano la patologia del SNC. Tuttavia, i biomarcatori ematici possono avere un enorme valore clinico, perché possono essere ottenuti più facilmente in maniera minimamente invasiva.

I biomarcatori ematici possono esistere nella SM se c'è una componente sistemica di patologia o se cambiamenti periferici possono riflettere la patologia centrale ⁽¹²⁾. Purtroppo gli eventi associati all'attività infiammatoria cerebrale focale potrebbero non essere subito rilevati nel sangue periferico o mancare di specificità perché alterati da eventi sistemici, come infezioni virali. Nonostante tali limitazioni, il sangue periferico può fornire importanti informazioni che riguardano *triggers* autoimmuni e risposte terapeutiche.

I *biomarkers* periferici possono essere categorizzati in 5 gruppi ⁽⁸⁾:

- diagnostici;
- associati a forme clinicamente definite;
- di attività di malattia;
- di progressione;
- di risposta terapeutica.

Biomarcatori diagnostici

Possono essere utilizzati per distinguere pazienti da gruppi con altre patologie autoimmuni o neurologiche, o gruppi di controllo. Per questa ragione un *set* di criteri diagnostici [criteri di McDonald rivisti ⁽¹³⁾] che includono reperti clinici, laboratoristici, radiologici è usato per stabilire una diagnosi definitiva di SM.

Il solo *biomarker* validato di SM nella pratica clinica è il ritrovamento delle Bande Oligoclonali (BO) nel liquor, che, insieme alla RMN riflette l'attività infiammatoria della malattia, ed è

pertanto un importante strumento diagnostico.

Gli autoanticorpi sierici, sebbene validati come *biomarkers* per varie patologie autoimmuni, non hanno specificità nella SM. Al contrario, la scoperta di anticorpi patogenetici specifici che hanno come *target* il canale dell'acqua dell'astrocita acquaporina-4 (NMO-IgG o anti-AQP4), permettendo di distinguere la neuromielite ottica, o malattia di Devic, dalla SM ⁽¹⁴⁾.

Molti studi hanno ricercato autoanticorpi verso proteine della mielina, come *biomarker* di malattia, ben dimostrato nel modello sperimentale di malattia (encefalomielite autoimmune sperimentale, EAE) dove gli anticorpi antimielina inducono demielinizzazione del SNC.

Tuttavia il dosaggio di anticorpi sierici verso la proteina basica della mielina (MBP, *Myelin Basic Protein*), la glicoproteina mielina-associata, e la proteina proteolipidica sono risultati in dati contrastanti, che in ogni caso sono mancati di specificità, sensibilità e riproducibilità.

Tra questi autoantigeni è emerso il ruolo della glicoproteina mielinica oligodendrocitica (MOG, *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*) come autoantigene promettente, specialmente in forme demielinizzanti pediatriche, sia nell'ADEM sia nella SM ⁽¹⁵⁾, mentre nell'adulto ha un ruolo ancora solo speculativo. La discrepanza è dovuta al dosaggio, probabilmente poiché negli studi vengono utilizzati metodi diversi (ELISA, *Western Blot* e immunistochimica).

Esistono numerose evidenze che il virus di Epstein-Barr (EBV) sia un forte fattore di rischio per lo sviluppo di SM. Inoltre, ancora più importante, il rischio di SM è estremamente basso in individui che sono EBV-negativi e di-

venta diverse volte più alto in seguito ad infezione da EBV. Perciò l'evidenza di un'infezione da EBV può avere rilevanza nella diagnosi di SM. La presenza di anticorpi anti-EBV non è considerata rilevante da un punto di vista diagnostico, poiché diversi studi hanno mostrato la presenza di anticorpi anti-EBV nel 99% dei pazienti con SM ma anche nel 90% della popolazione generale ⁽¹⁶⁾.

Più recentemente il titolo anticorpale contro l'antigene nucleare EBV-1 (EBNA-1) è stato suggerito come associato ad attività di malattia, ipotizzandone un possibile ruolo come biomarcatore. Diversi studi hanno indagato la risposta anticorpale a specifici segmenti dell'antigene EBNA-1. Le forme pediatriche di SM riconoscono un ampio spettro di epitopi distinti di EBNA-1, in particolare tre regioni uniche. Anticorpi specifici contro uno di questi epitopi sono stati associati con il più alto rischio di SM in uno studio sulla popolazione adulta, in cui la combinazione con la HLA DRB1*1501 e la reattività anticorpale al suddetto epitopo erano associate ad un aumentato rischio di 24 volte di sviluppare la sclerosi multipla ⁽¹⁷⁾.

Gli herpes virus umani di tipo 6 (HHV-6) potrebbero essere un importante fattore eziologico nella SM. Virtualmente infettano tutti i bambini all'età di 2 anni così che non è possibile comparare il rischio di SM tra popolazioni infette verso gli individui non infetti.

Le prove per un coinvolgimento dell'HHV-6 nella patogenesi della SM si basano su dati patologici che mostrano la presenza del virus nelle lesioni demielinizzanti *post-mortem* e la sua natura neurotrofica; d'altro canto un *trial* con una terapia antivirale contro l'HHV-6 non ha avuto effetti benefici in pazienti con SM, suggeren-

do che diversi virus possono essere responsabili per la stessa entità clinica all'interno della popolazione affetta da SM ⁽¹⁸⁾.

Biomarcatori di conversione da forme clinicamente isolate a clinicamente definite

La sindrome clinicamente isolata (CIS) è un termine che descrive un primo episodio clinico con caratteristiche suggestive di SM. Approssimativamente un terzo delle forme CIS progredisce a forme clinicamente definite nell'arco di un anno dalla diagnosi, approssimativamente metà di essi dopo due anni. Ad oggi il carico lesionale nella prima risonanza e la presenza di BO nel liquor dei pazienti CIS è stata validata come misura prognostica. Una risonanza precoce può predire con un'alta probabilità se un paziente svilupperà SM, ma non può determinare accuratamente quando ciò avverrà.

I pazienti CIS rappresentano l'unica popolazione per lo studio di eventi molecolari precoci che porta a demielinizzazione e danno assonale.

Uno studio di *microarray* sull'espressione genica in cellule CD4⁺ di pazienti *naïve* al momento della diagnosi e dopo un anno ha evidenziato che i pazienti con più alto rischio di conversione a SM avevano una forma molecolare distintiva; in particolare un fattore di trascrizione critico per la codifica genica per la repressione della proliferazione delle cellule T o B è stato trovato come significativamente *down-regolato* nel gruppo dei pazienti CIS che convertivano rapidamente a SM ⁽¹⁹⁾.

Questi risultati indicano che i pazienti CIS con maggior rischio di conversione hanno una difettosa regolazione della quiescenza dei linfociti T, pro-

tabilmente risultante in una precoce attivazione di CD4⁺ patogeni. Recentemente è stato mostrato che i livelli di IgM anti- α -glucosio potrebbero fornire non solo un *biomarker* diagnostico per la SM ma anche un fattore predittivo specifico e indipendente per una precoce conversione a forme clinicamente definite. In particolare, livelli più alti di un pannello di anti-Ga4Ga e α -glucosio glicano sembrano essere utili nella predizione dei pazienti CIS che sono pronti ad un'imminente ricaduta entro 24 mesi ⁽²⁰⁾.

Diversi studi hanno mostrato una frequenza elevata di livelli di anticorpi anti-MOG nei pazienti SM. Sebbene non universalmente confermato, è stato dimostrato che la presenza di anticorpi anti-MOG sierici e anticorpi anti-MBP in pazienti CIS aumenta significativamente il tasso di conversione da CIS a forme di SM-RR. Inoltre, elevate risposte immuni verso EBNA-1 sono selettivamente aumentate nei pazienti CIS e suggeriscono che uno specifico IgG potrebbe essere usato come *marker* prognostico per la conversione di malattia e la progressione di disabilità ⁽²¹⁾.

Studi epidemiologici hanno legato lo stato della vitamina D con la suscettibilità alle patologie autoimmuni e la loro severità. Diversi studi hanno mostrato che la somministrazione dell'ormone attivo biologicamente, 1,25-diidrossivitamina D, previene l'esordio di malattia nel modello EAE e la progressione di patologia. Al contrario, in alcuni studi è stata riportata una correlazione inversa tra la vitamina D e l'attività di malattia nella SM. Tuttavia, recentemente è stata dimostrata una robusta associazione tra livelli di vitamina D e misure più stringenti di attività di malattia, quali il tempo alla diagnosi, nuove lesioni, volume cerebrale ed atrofia.

Questi risultati forniscono prove che un basso livello sierico di 25 idrossi-vitamina D è un importante fattore di rischio per la conversione da CIS ad SM e per la progressione a lungo termine, suggerendo che possa essere un biomarcatore prognostico nei pazienti CIS che convertiranno a forme clinicamente definite ⁽²²⁾.

Biomarcatori di attività di malattia

L'attuale *gold standard* di biomarcatori di attività di malattia è il rilevamento di lesioni della sostanza bianca che assumono mezzo di contrasto alla RMN. D'altro canto, la risonanza cerebrale non è accurata per la valutazione della demielinizzazione della sostanza grigia sottocorticale e per misurare la perdita assonale e neuronale e la demielinizzazione infiammatoria della sostanza bianca.

Inoltre, la risonanza del midollo è meno sensibile di quella dell'encefalo nell'individuare le lesioni ⁽²⁰⁾.

L'evoluzione della ricerca ha portato a trovare diversi *biomarker* di attività di malattia che possono essere divisi in due sottogruppi: biomarcatori specifici per il danno della barriera emato-encefalica (BEE) e biomarcatori associati al danno della BEE (biomarcatori di infiammazione, microvescicole - MVs - miRNA).

Biomarcatori specifici di danno della barriera emato-encefalica

La BEE presenta un complesso sistema cellulare in cui le giunzioni strette (*tight junctions*) tra le cellule endoteliali giocano un ruolo cruciale. Le cellule che compongono la BEE in associazione con la lamina basale includono cellule endoteliali, periciti, microglia perivascolare e processi astrocitari. In particolare le terminazioni astrocitarie che avvolgono i va-

si sanguigni cerebrali contribuiscono all'induzione e al mantenimento della barriera. Diversi biomarcatori sono stati studiati per la loro abilità di riflettere la rottura della barriera e il danno cerebrale nella SM, ma solo pochi studi riportano aumentati livelli sierici di proteine derivanti dall'encefalo come la S100 β dopo trauma cerebrale o *stroke* ⁽²³⁾.

Il principale biomarcatore di apertura delle giunzioni strette endoteliali è la zonulina. Sebbene non specifica per la BEE, la zonulina è una proteina che modula le giunzioni strette e pertanto gioca un ruolo cruciale e potenziale nella modulazione della permeabilità della BEE nella SM.

Elevati livelli sierici di zonulina sono stati riportati in pazienti SM-RR che avevano lesioni captanti contrasto e in pazienti SM-SP rispetto ai controlli. Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare l'utilità di questa proteina come biomarcatore di rottura di barriera.

Le molecole di adesione (CAMs) sono normalmente espresse a livelli molto bassi sulle cellule endoteliali ma dopo uno stimolo citochinico vengono *up-regolate* e rilasciate in forma solubile nonostante diverse cellule di adesione siano state riportate come associate a rottura della BEE e nessuna nello specifico sia risultata essere altamente predittiva di danno della BEE ⁽²⁴⁾.

È stato dimostrato, inoltre, che altre molecole di adesione come PECAM-1 (*Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*), P-selectina e E-selectina sono *up-regolate* nelle forme SM-RR se comparate alle forme SM-PP e il loro livello risulta essere *up-regolato* durante le ricadute, suggerendo che queste molecole potrebbero essere usate come marcatori del danno di BEE.

Biomarcatori associati a danno della barriera emato-encefalica

Diversi studi hanno valutato la potenziale correlazione di biomarcatori associati a rottura della BEE, inclusi biomarcatori infiammatori come citochine e chemochine e i loro recettori, sottogruppi di cellule immunitarie, molecole co-stimolatorie, anticorpi, metalloproteasi di matrice (MMPs, *Matrix MetalloProteases*) e i loro naturali inibitori tissutali (TIMPs, *Tissue Inhibitors of matrix MetalloProteinases*).

Queste molecole che regolano l'integrità della BEE e l'invasione di cellule infiammatorie verso il SNC sembrano avere cambiamenti di espressione in pazienti con SM. Un altro tipo di marcatore associato al danno di BEE sono le MV endoteliali, che si formano da cellule endoteliali cerebrali attivate da citochine proinfiammatorie e chemochine.

Cambiamenti nella composizione e nella funzione di miRNA in fluidi corporei o in differenti popolazioni cellulari di pazienti affetti da SM sembrano essere biomarcatori particolarmente accurati di attività di malattia ⁽⁸⁾.

Biomarcatori di infiammazione

Diverse citochine proinfiammatorie sembrano essere correlate con danno di BEE. Elevati livelli di TNF- α , IL-1 β , recettore attivatore del fattore nucleare kappa-B ligando (RANKL, *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) e livelli di proteina C reattiva nel siero e nel liquor sono stati associati ad esordio di ricadute di malattia. Studi su pazienti hanno evidenziato come numerosi aspetti del sistema immunitario siano disfunzionali. Evidenze supportano un'anomala attività di cellule T e B, di anticorpi secreti e di attivazione del complemento, cellule dendritiche, macrofagi e cellule NK ⁽⁸⁾.

Le cellule T CD4⁺ possono essere divise in principali sottogruppi basati sulla produzione di citochine: Th1 (attività proinfiammatoria con IFN- γ , IL-12 e secrezione di TNF- α), Th2 (attività immunoregolatoria con IL-10 e IL-4), Th17 (infiammatoria con IL-17 e IL-6) e Treg (TGF- β e IL-10).

La produzione di IL-17 è aumentata in relazione all'attività di malattia e ridotta sotto terapia con IFN β . In particolare i livelli di interleuchina 17 sono più alti in pazienti con una diagnosi recente rispetto a quelli con un decorso più lungo di patologia, il che può essere correlato ad una recente attività di malattia. Il numero e l'attività delle cellule T regolatorie è ridotto nel siero e nel liquor durante ricaduta clinica. Livelli di IL-6 nel siero risultano significativamente correlati con la frequenza delle ricadute nelle donne affette da SM e con l'età all'esordio per tutti i pazienti affetti da SM.

I recettori sono espressi in maniera differente in vari tipi cellulari e sotto diverse condizioni la loro regolazione sembra guidare il traffico delle cellule infiammatorie verso il sistema nervoso centrale e perciò potrebbe correlare con la rottura della BEE. In uno studio recente i livelli plasmatici di Pentrasina 3 (PTX3), componente essenziale del sistema immunitario innato e i cui livelli ematici sono bassi in condizioni normali, erano significativamente aumentati durante le ricadute di malattia e avevano una correlazione debole con l'EDSS. In fase di remissione i livelli plasmatici di PTX3 erano più bassi e non c'era associazione con l'EDSS score, confermando che i livelli plasmatici di PTX3 siano un potenziale biomarcatore di attività di malattia ⁽²⁴⁾.

In generale i livelli di citochine e chemochine nei pazienti affetti da SM sono sovrapponibili a quelli dei soggetti

sani come anche in altri tipi di patologie. Questo probabilmente è spiegato dal fatto che i cambiamenti di citochine riflettano un sistema regolatorio complesso nei processi immuni piuttosto che la sola rottura della BEE. Diversi studi hanno valutato una correlazione potenziale di MMPs e TIMPs coinvolti nella rottura della BEE. Livelli maggiori di MMP-9 o inferiori di TIMP-1 sembrano predire la presenza di lesioni captanti gadolinio e perciò la rottura della barriera. Poiché i loro livelli fluttuano tra i pazienti e tra diverse coorti, e sono influenzati da infezioni, il loro uso per il monitoraggio della patologia è molto complesso.

Un'attivazione ottimale di cellule T è un fenomeno a più step e complesso che risulta da uno specifico riconoscimento di antigeni e di interazione di molecole costimolatorie sulla superficie sia delle cellule APC che dei linfociti T. Un'espressione aberrante di molecole costimolatorie e dei loro recettori sulle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) è stata riscontrata in pazienti con SM; molti studi cercano di correlare la loro espressione allo stato di malattia.

Si stima che circa un terzo dei geni umani siano negativamente regolati ai livelli post-trascrizionali dai miRNA sia attraverso l'inibizione dell'inizio della traduzione che dell'allungamento o attraverso una destabilizzazione di mRNAs target ⁽⁸⁾.

Espressione e funzione aberranti di miRNA sono associate con diverse patologie umane incluso il cancro, la neurodegenerazione, l'autoimmunità e potenzialmente possono essere utili come biomarcatori diagnostici e prognostici o terapeutici.

I microRNA controllano diversi aspetti dell'immunità correlata alla funzione di granulociti, monociti, macrofagi,

cellule NK e dendritiche, e la differenziazione e attivazione di linfociti T e B. Diversi studi hanno effettuato il profilo dei miRNA nei pazienti affetti da SM e controlli usando i PBMC, il sangue intero e le lesioni cerebrali. Tutti gli studi hanno evidenziato un'alterata espressione di miRNA nei pazienti affetti da SM comparata ai soggetti sani ⁽²⁵⁾.

Maggiori studi sono necessari per definire quali *subset* di miRNA possano essere potenziali biomarcatori per la SM.

Biomarcatori di progressione di disabilità

Studi epidemiologici e di risonanza indicano che la fase di transizione da SM-RR a SM-SP può essere principalmente guidata dalla prevalenza della neurodegenerazione sulla infiammazione; perciò terapie che abbiano come *target* la risposta di immunità adattativa sulle forme SP dimostrano un'efficacia limitata.

Contemporaneamente, alcune prove suggeriscono che il decorso di patologia primariamente progressiva rappresenta un'entità distinta rispetto alla forma *relapsing*. Diversi meccanismi contribuiscono alla neurodegenerazione delle forme primariamente e secondariamente progressive e che attualmente non sono conosciuti (esaurimento della compensazione funzionale, mancanza di supporto trofico, attivazione di microglia cronica, danno mitocondriale, stress ossidativo come espressione alterata di canali ionici negli assoni demielinizzati) ⁽²⁶⁾.

Seguendo i processi di danno, molecole rilasciate dalle cellule del sistema nervoso centrale sono liberate nel comparto extracellulare e alla fine nel liquor e nel sangue. Queste molecole che vengono rilasciate possono rag-

giungere i linfonodi periferici portando a risposte autoimmuni verso questi antigeni che possono contribuire al danno. IgG e IgM che legano la superficie di linee cellulari neuronali sono state trovate nei sieri di pazienti SM-SP e SM-RR. Questi reperti possono indicare lo *spreading* di autoimmunità verso antigeni neuronali come conseguenza di un danno tissutale del sistema nervoso centrale e l'evoluzione della patologia, da moderata a marcata perdita neuronale associata a transizione da SM-RR a SM-SP.

Biomarcatori promettenti nel monitoraggio del danno assonale e di conversione in forma progressiva sono i neurofilamenti sierici e gli anticorpi contro il citoscheletro.

I neurofilamenti (NFs) sono i maggiori componenti del citoscheletro asso-

nale, che esiste come eteropolimero di subunità proteiche leggere (NFL), medie (NFM) e pesanti (NFH). I neurofilamenti sono dei candidati come *biomarker* prognostici di decorso di patologia in quanto il loro ritrovamento nel sangue e nel liquor riflette un danno assonale. Ci sono risultati contrastanti riguardo alle NFL nel siero dei pazienti.

Anche un'alterata funzione mitocondriale è stata ipotizzata come causa di neurodegenerazione che porta a metabolismo anaerobico in pazienti SM. Il lattato prodotto durante il metabolismo energetico anaerobico potrebbe essere un *biomarker* di neurodegenerazione.

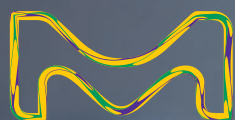
MicroRNA circolanti sono differenzialmente espressi nella SM-RR rispetto ai controlli sani e nella SM-RR *versus*

SM-SP e correlano con l'EDSS e con la durata di malattia. È interessante che gli stessi miRNA espressi nelle forme SP e nella sclerosi laterale amiotrofica ma diversamente espressi dalle forme RR suggeriscano un simile processo neurodegenerativo ⁽⁸⁾.

Biomarcatori di risposta terapeutica

La terapia della SM si sta evolvendo rapidamente. Diversi farmaci sono disponibili e molti altri sono in fase di sviluppo. Per questa ragione la scoperta di biomarcatori per identificare i pazienti *non responders* ad una terapia è fondamentale per cucire il miglior trattamento per ciascun paziente.

Attualmente diversi trattamenti per SM con differenti meccanismi di azione e profili di effetti collaterali diversi



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

sono in commercio.

L'IFN β (IFN) ha la limitazione di avere una efficacia che varia dal 30 al 50%. Perciò marcatori per monitorare la terapia con interferone sono stati recentemente studiati.

La ricerca di un marcatore di risposta incontra difficoltà legate al fatto che il meccanismo preciso di azione nella sclerosi multipla rimane ignoto.

L'efficacia è probabilmente attribuibile ad un'azione immunomodulatoria, tra cui l'alterazione dell'assetto Th1/Th2, un effetto antiproliferativo sull'espansione delle cellule attive, differenziazione e aumento della apoptosi T-mediata.

C'è anche evidenza che l'interferone inibisca la tras migrazione di cellule immunitarie attraverso la BEE. L'interferone può indurre reazioni immunogeniche che portano alla formazione di anticorpi leganti e neutralizzanti. Tra il 2 e il 45% delle persone trattate svilupperanno anticorpi neutralizzanti e questo dipende dallo specifico farmaco e dal dosaggio. Cambiamenti dell'espressione genica si verificano in risposta all'IFN e questo spiega la sua bioattività ⁽²⁷⁾.

Tra i vari geni responsivi all'interferone, la proteina A resistente al myxovirus (MxA) è una proteina GTPasi codificata dal Gene Mx1 con potente attività antivirale che ha dimostrato essere uno dei biomarcatori più sensibili e specifici di bioattività dell'IFN. L'espressione di MxA è significativamente ridotta durante lo sviluppo di NAb. Uno studio ha dimostrato che la misura sia di MxA che dei NAb dopo un anno di trattamento con interferone erano predittivi per il rischio di *relapses*, suggerendo che MxA possa essere un utile biomcatore di risposta farmacologica all'IFN ⁽²⁸⁾.

Diverse altre molecole seriche coinvolte nei meccanismi di azione dell'in-

terferone sono state proposte come biomarcatori di risposta terapeutica, sebbene nessuno sia stato confermato ad oggi (sTRAIL, CXCL-10/IP-10e CCL-2/MCP-1, IFNAR).

Le MV endoteliali (EMV) sono associate a danno della BEE. Un primo studio prospettico in una coorte di pazienti SM ha dimostrato una significativa riduzione dei livelli plasmatici di CD31⁺ EMVs dopo trattamento con interferone.

In un'altra coorte di pazienti affetti da SM trattati con interferone ad alta dose seguiti per un anno è stato dimostrato che il decremento delle MV endoteliali a 12 mesi era associato ad una significativa riduzione nel numero e nel volume delle lesioni che assumevano contrasto ⁽²⁹⁾.

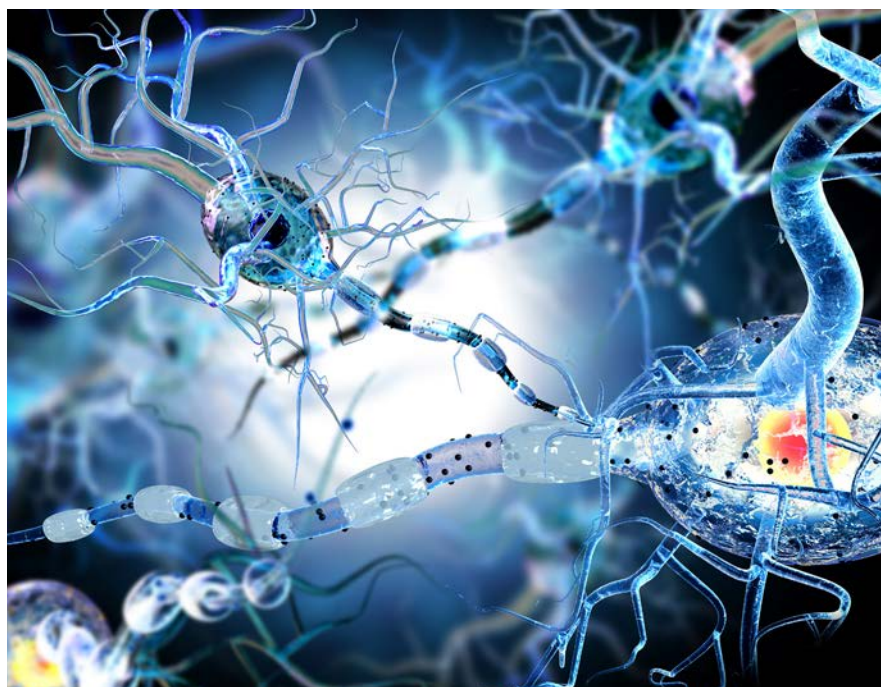
Gli studi di genomica hanno identificato dei geni che possono essere utili biomarcatori di risposta terapeutica. In particolare, l'espressione di diversi miRNA rilevanti immunologicamente selezionati nei PBMC derivati da pazienti SM-RR e soggetti sani per valutare l'impatto della terapia immunomodulante sono stati analizzati.

Natalizumab è coinvolto nel *trafficking* leucocitario attraverso la BEE nel sistema nervoso centrale.

Nella pratica clinica l'uso di natalizumab è complicato dalla sua associazione con la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), una severa e potenzialmente fatale patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale causata dalla riattivazione del virus latente JC (JCV) che porta ad una infezione litica degli oligodendrociti con un danno progressivo della sostanza bianca.

Per identificare i pazienti trattati con natalizumab a rischio di sviluppo di PML, gli anticorpi anti-JCV sono stati dosati in liquor e siero. Non è definitivamente noto quali siano i pazienti con un maggior rischio di sviluppare PML, sebbene il rischio sembri essere maggiore in pazienti con anticorpi positivi che hanno ricevuto un trattamento per più di 24 mesi e che siano stati esposti a pregressa terapia immunosoppressiva.

Se il titolo anti-JCV sia utile a determinare il rischio individuale è attualmente oggetto di studio ⁽⁸⁾.



Conclusioni

La complessità della sclerosi multipla porta inevitabilmente ad una grande varietà di marcatori potenzialmente specifici per predire il decorso di patologia o la risposta ai farmaci.

La misurazione dei biomarcatori è basata sull'individuazione di molecole specifiche nei fluidi corporei che di-

ventino alterate come conseguenza di un processo biologico o patologico. In particolare, marcatori che siano misurabili nel sangue periferico saranno di grande valore clinico poiché il metodo di raccolta non è invasivo.

Recenti progressi nella proteomica con *microarray* genici e analisi antigenica hanno portato ad identificare

nuovi marcatori specifici per SM nel sangue.

Diversi tra questi candidati mostrano un potenziale promettente sia riflettendo lo stato di attività clinica che il monitoraggio della risposta alla terapia, ma ad oggi nessuno di questi è ancora validato per essere utilizzato nella pratica clinica ■

Bibliografia

1. Thouvenot E. Multiple sclerosis biomarkers: Helping the diagnosis? *Rev Neurol* (Paris). 2018 May 18. pii: S0035-3787 (18) 30563-0.
2. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, Cohen JA. Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(1):91-102.
3. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-8.
4. 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.
5. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2007; 184(1-2):37-44.
6. Wekerle H. Lessons from multiple sclerosis: models, concepts, observations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl. 3):iii56-60.
7. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747.
8. D'Ambrosio A, Pontecorvo S, Colasanti T, et al. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(12):1097-110.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(1):1444-52.
10. Villoslada P. Biomarkers for multiple sclerosis. *Drug News Perspect*. 2010;23 (9): 585-95.
11. Ioannidis JP, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA*. 2011;305(21):2200-10.
12. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(4):225-44.
13. Barkhof F, Simon JH, Fazekas F, et al. MRI monitoring of immunomodulation in relapse-onset multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2011;8(1):13-21.
14. Derfuss T, Meinl E. Identifying autoantigens in demyelinating diseases: valuable clues to diagnosis and treatment? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):231-8.
15. Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011;77(6):580-8.
16. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I. The role of infection. *Ann Neurol*. 2007; 61 (4):288-99.
17. Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009;215(1-2):102-7.
18. Friedman JE, Zabriskie JB, Plank C, et al. A randomized clinical trial of valgacyclovir in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11(3):286-95.
19. Corvol JC, Pelletier D, Henry RG, et al. Abrogation of T cell quiescence characterizes patients at high risk for multiple sclerosis after the initial neurological event. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(33):11839-44.
20. Freedman MS, Laks J, Dotan N, et al. Anti-alpha-glucosylated glycan IgM antibodies predict relapse activity in multiple sclerosis after the first neurological event. *Mult Scler*. 2009;15(4):422-30.
21. Lünemann JD, Tintoré M, Messmer B, et al. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(2):159-69.
22. Stewart N, Simpson Jr S, van der Mei I, et al. Interferon- β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. *Neurology*. 2012;79(3):254-60.
23. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):109-21.
24. Giovannoni G, Lai M, Thorpe J, et al. Longitudinal study of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: correlation with gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1997;48 (6):1557-65.
25. Wang H, Wang K, Wang C, et al. Increased plasma levels of pentraxin 3 in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013;19 (7):926-31.
26. Junker A, Krumbholz M, Eisele S, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain*. 2009;132 (Pt 12):3342-52.
27. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(11):647-56.
28. Haller O, Kochs G. Interferon-induced mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. *Traffic*. 2002;3(10):710-7.
29. Sharief M, Semra Y, Seidi O, Zoukos Y. Interferon-beta therapy downregulates the anti-apoptosis protein FLIP in T cells from patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2001;120(1-2):199-207.

Criteri decisionali nella terapia della sclerosi multipla

Giuseppe Ribizzi

Divisione di Neurologia, IRCSS-A.O. S. Martino, Genova

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune del SNC caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e degenerazione degli oligodendrociti e dei relativi assoni, mediata dall'attivazione di cellule del sistema immunitario (Linfociti B, T, monocito-macrofagi, granulociti) contro antigeni mielinici di tali cellule, quali PLP, MOG, MAG, CNP, con produzione di citochine infiammatorie, anticorpi, radicali liberi dell'ossigeno, attivazione del complemento ed esito finale in distruzione mielinica e assonale.

Il meccanismo più accreditato attualmente prevede, in soggetti geneticamente predisposti:

1. l'attivazione nel torrente ematico o in siti linfoidi periferici (tonsille, intestino) di cellule del sistema immunitario contro proteine o peptidi della mielina, attraverso meccanismi di:
 - *mimetismo molecolare*: in cui la reazione immunitaria si dirige contro antigeni mielinici che pos-

seggono determinanti comuni a proteine virali o batteriche, o

- *bystander activation*: dove le cellule sono attivate da antigeni *self* liberati durante la reazione infiammatoria contro le proteine virali estranee;
2. l'espansione di queste cellule nei linfonodi periferici;
 3. la ridotta presenza o funzionalità nel *pool* linfocitario globale di cellule T regolatorie utili a controllare le cellule e i processi autoreattivi;
 4. il rientro di tali cellule attivate nel SNC attraverso la barriera emato-encefalica e l'ulteriore riattivazione delle stesse in seguito a presentazione di Ag mielinici da parte di cellule professionali che presentano l'antigene (APC) (linfociti B, microglia) MHC II DR2⁺;
 5. l'espressione funzionale da parte delle cellule autoreattive di marcatori di adesione cellulare, citochine infiammatorie (IFN- γ , TNF- α) metalloproteasi e innesco di reazione infiammatoria sostenuta da infiltrazione e attivazione nel SNC di

monocito-macrofagi e cellule microgliali innescate dalle citochine linfocitarie sopradette;

6. l'esito anatomopatologico di tale processo è la formazione di lesioni infiammatorie seguita da distruzione oligodendrocitaria e danno mielinico-assonale e, funzionalmente, da disturbo della conduzione nervosa e insorgenza di deficit neurologico.

Studi a livello del sangue periferico e delle placche di SM hanno identificato varie popolazioni cellulari implicate nella patogenesi dell'innesco infiammatorio:

- cloni di tipo Th1/Th17, autoreattivi anti-Ag mielinici;
- riduzione dell'attività soppressoria di controllo svolta da cellule Treg *naïve* (CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, CD45RA⁺);
- cellule B che rivestono sia funzione citotossica, attraverso la secrezione di anticorpi e successiva fissazione del complemento, sia funzione di presentazione degli autoantigeni mielinici alle cellule T, sia capacità di danneggiare l'integrità della barriera-

ra emato-encefalica (BEE) attraverso la secrezione di metalloproteinasi (MMP-9);

- cellule dendritiche della microglia con funzione di presentazione degli Ag ai linfociti autoreattivi e attivazione mielinolitica monocitario-macrofagica ⁽¹⁾.

Alla fase di attivo attacco immunitario contro il tessuto cerebrale, seguono fasi di spegnimento con riduzione all'interno del focolaio infiammatorio dei linfociti Th1-Th17, incremento dei linfociti Treg, *shift* linfocitario e monocito-macrofagico da pro-infiammatorio ad anti-infiammatorio (secrezione di IL-4 e IL-10, attività di *clearing* microgliale, deposizione di proteine formanti amiloide) fenomeni di rimielinizzazione, cicatrici gliali. Nel tempo, inoltre, l'infiammazione violenta può lasciare posto a fenomeni infiammatori più discreti con attivazione di follicoli meningei EBV-correlati e coinvolgimento corticale che sostengono la fase progressiva di malattia.

Cruciale appare, quindi, il passaggio del *driver* immunitario da un assetto delle placche delle forme RR, caratterizzate essenzialmente da fenomeni prevalentemente e altamente infiammatori, a quello delle forme SP e PP, con infiammazione più discreta e compartimentalizzata nel SNC, lesioni tipicamente subpiali e importante attivazione microgliale e astrocitaria, disfunzione mitocondriale, e infine fenomeni degenerativi assonali ⁽²⁾.

Ancora oggi non è risolto il dilemma se la forma progressiva sia sostenuta solo da un esaurimento di violenti fenomeni infiammatori presenti sub-clinicamente molti anni prima o sia invece primitivamente caratterizzata da meccanismi nettamente e marcatamente più degenerativi *ab initio*.

Da queste premesse fisiopatologi-

che deriva l'esistenza/coesistenza di 2 espressioni fenotipiche ed evoluzioni di malattia secondo le più recenti classificazioni ⁽³⁾:

- CIS e SM *Relapsing-Remitting* (SM-RR): alterna fasi di infiammazione anatomo-patologica attiva con rottura della BEE, infiltrati linfocitari perivascolari, aggregati di microglia attivata con maggiore danno mielinico e minore coinvolgimento assonale a fasi di spegnimento immunoistologico della malattia con rimielinizzazione; clinicamente si ha presenza di *relapse* con successiva, generalmente, regressione della sintomatologia e, inizialmente, scarsa disabilità;
- SM Progressiva (comprendente le forme SP e PP) con/senza attività infiammatoria, presente comunque in entità minore rispetto alla forma RR, ma con fenomeni di degenerazione assonale e atrofia parenchimale più marcati. Clinicamente ciò si associa all'assenza/presenza di *relapse* cliniche e sempre a progressiva disabilità.

In considerazione di queste premesse fisiopatologiche e sulla base di studi longitudinali dell'evoluzione di malattia e dei risultati dei *trial* clinici, l'inizio precoce del trattamento nella SM è diventato un assunto nella gestione del paziente per evitare o ritardare quanto più possibile la transizione verso forme progressive di malattia, istologicamente più distruttive e irreversibili ⁽⁴⁾. In tale contesto è, quindi, essenziale stadiare il singolo paziente SM in base a criteri clinico-radiologici e a fattori potenzialmente indicativi di maggiore o minore progressione di malattia e disabilità.

A. Metodologia di intervento

Nella definizione degli obiettivi della terapia, i classici *endpoints* dei *trial*

controllati randomizzati (RCT) registrativi consistenti in:

- riduzione del tasso di recidive annualizzato;
- miglioramento dei parametri di RMN (riduzione nuove lesioni in T2, riduzione lesioni Gd⁺ in T1);
- riduzione di incremento della disabilità all'EDSS;
- Valutazione del profilo di sicurezza;

vengono di solito misurati con criteri prefissati in gruppi di pazienti selezionati e valutati con rigidi criteri contro placebo o farmaco attivo già approvato, durante 2 anni di trattamento. Tale intervallo temporale è sicuramente troppo breve per valutare tali *endpoints* in una malattia cronica come la SM e, pertanto, sempre maggiore importanza assumono i risultati ottenuti dai *Trials di Real World* (RWT) in cui alcuni parametri tra cui:

- l'estensione temporale più ampia;
- la minore rigidità dei criteri di inclusione;
- la presenza di comorbidità;
- le sensazioni/impressioni dei pazienti sulla terapia assunta e, globalmente, sull'evoluzione della loro malattia (*Patient Reported Outcomes* - PRO);

consentono una più ampia e continua osservazione dell'efficacia, della sicurezza e dell'accettabilità e aderenza all'assunzione corretta dei farmaci in studio. Ciò è tanto più importante dal momento che da indagini mirate circa il 33-46% dei pazienti trattati con farmaci di I linea iniettivi o orali a 2 anni dall'inizio della terapia non è aderente totalmente o parzialmente ⁽⁵⁾, per varie ragioni: difficoltà e scarsa tolleranza alla modalità di assunzione, ef-

fetti collaterali, mancanza di efficacia, lungo periodo di benessere soggettivo, dimenticanza dell'assunzione, decisione personale, gravidanza.

La scarsa aderenza, inoltre, ha ricadute negative sia sull'evoluzione clinica con aumento delle ricadute e della progressione di malattia, sia sui costi economici sanitari per l'assistenza diretta e le ripercussioni lavorative e sociali ⁽⁶⁾.

D'altra parte si è osservato che i pazienti più motivati, confidenti nelle proprie capacità e con comportamenti collaborativi e aperti con il neurologo curante, che presentano atteggiamento emotivamente positivo e che ricercano stili di vita salutari e, in ultimo, aderenti alla terapia, avevano un *outcome* migliore con riduzione delle ricadute, della progressione di malattia e evidenziavano un miglioramento della qualità di vita ^(7,8).

Fondamentale appare, quindi, nell'impostazione terapeutica una valutazione iniziale sostenuta da parametri clinici del deficit neurologico sia di tipo quantitativo globale (EDSS) che qualitativo (tipo di FS coinvolti) e paraclinici (RMN: analisi carico lesionale encefalico e midollare e attività di malattia, potenziali reperti di alterazione soprattutto delle vie motorie e del liquor) e, inoltre, un'analisi delle caratteristiche del singolo paziente e una informazione/condivisione con il paziente stesso per definire la più appropriata scelta farmacologica. Ciò, a maggior ragione, quando si valuta l'opportunità di procedere a cambi di terapia o sospensione della stessa. Pertanto, sulla base di questi presupposti, appare utile considerare alcune fasi che devono guidare l'opzione di trattare o meno e la successiva scelta farmacologica.

B. Definizione dei criteri di intervento

Nell'algoritmo terapeutico varie fasi si succedono:

1. Diagnosi
2. Stadiazione di diversi parametri e in differenti fasi della malattia
3. Approccio terapeutico

1. Diagnosi di CIS o SM secondo i criteri di McDonald 2017: la diagnosi di CIS e/o SM è essenziale e imprescindibile nel successivo percorso e deve poggiare su criteri validati ⁽⁹⁾ sostenuti da dati clinici, radiologici ed esami paraclinici; bisogna escludere altre possibilità di malattia simile (neuromielite ottica, ADEM), evitare diagnosi di CIS o SM per sintomi clinici non tipici o quadri RMN aspecifici (cefalea, lesioni vascolari), effettuare un *follow-up* clinico-radiologico nei 6-12 mesi successivi, valutando anche il beneficio o l'inefficacia delle terapie anti-infiammatorie eventualmente eseguite per l'attacco acuto, come ad esempio gli steroidi ⁽¹⁰⁾.

2. Stadiazione: definizione delle caratteristiche cliniche, paracliniche e individuali di malattia del singolo paziente.
a. Stadiazione clinico-fenotipica e radiologica con classificazione secondo tipo di malattia e attività di malattia in ⁽³⁾:

- CIS (*Clinically Isolated Syndrome*) o SM *Relapsing-Remitting* (SM-RR):
a) Con attività di malattia: definita da un nuovo evento clinico o radiologico (1 *relapse* o 1 lesione Gd⁺/1 nuova lesione T2/ 1 lesione aumentata di volume)
b) Senza attività di malattia: malattia stabile
Strumenti di misurazione:
- EDSS e SF coinvolti (punteggi)
- RMN encefalo: nuove lesioni o allargamento preesistenti in T2 o lesioni T1 Gd⁺ ⁽¹¹⁾

- SM Progressiva (SM-SP e SM-PP): definita come malattia con progressivo deterioramento neurologico durante 1 anno senza recupero

a) Con attività di malattia e progressione: (1 *relapse* seguita da graduale peggioramento)

b) Con attività di malattia senza progressione (1 *relapse* con esiti senza progressione)

c) Senza attività di malattia ma con progressione: graduale peggioramento senza *relapse* (peggiore deambulazione)

d) Senza attività di malattia e senza progressione: malattia stabile

Strumenti di misurazione:

- EDSS e SF (punteggi)
- RMN encefalo: numero e incremento di lesioni distruttive in T1 (*black holes*), misure di atrofia cerebrale ⁽¹¹⁾

Note: l'esordio di malattia in giovane età e con sintomi afferenti (sensitivi) aumenta la probabilità di SM benigna (EDSS ≤3 a 10 anni dall'esordio) ⁽¹²⁾. Sintomi puramente sensitivi predicono, però, successiva scarsa aderenza alla terapia immunomodulante ⁽¹³⁾

b. Stadiazione paraclinico-fenotipica:

- SM (RR, SP, PP):
a) Potenziali Evocati (PE):
• Utili nella diagnosi (alterati nel 51% pazienti asintomatici per la via esplorata)
• Alterazioni dei PE in SM (forme RR e PP > CIS e SP) al basale predicono progressione
• Peggioramento dei PE dopo 6 mesi predice peggioramento EDSS a 3 anni ($R^2 = 0.82$) ⁽¹⁴⁾
• SM (RR, SP, PP)
b) Biomarkers: Liquor CefaloRachidiano (LCR) e siero:
• presenza di Bande Oligoclonali (BO) IgG e IgM nel liquor correla

con evoluzione CIS a SM e, forse, a progressione⁽¹⁵⁾

- aumento Neurofilamenti Leggeri (NFL) nel siero in tutti i tipi di SM correla con recidive e danno assonale e si riduce dopo terapia immunomodulante⁽¹⁶⁾
- SM-PP

b) Biomarkers:

- Aumento lattato in Liquido Cefalorachidiano (LCR) alla diagnosi nella SM-PP correla con progressione EDSS secondo recenti segnalazioni di Abdelhak.
- Valutazione cognitiva pre-terapia con test semplici, ripetibili e di relativamente breve esecuzione, come ad esempio: *BICAMS Battery*⁽¹⁷⁾ per tutte le forme di SM (CIS incluse)

c. Stadiazione individualizzata del paziente pre-terapia:

- Età: l'età più giovane costituisce un fattore importante sia per la predisposizione alle recidive, sia

per la risposta alla terapia (maggiore nelle fasi iniziali e nelle forme con alta attività di ricadute)

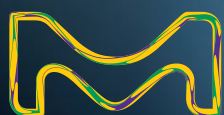
- Depressione e ansia: depressione e ansia, spesso insorgenti già alla diagnosi, sono significativamente associate a peggiore *outcome* di efficacia della terapia e precoce abbandono della stessa. Utile è il riconoscimento clinico e attraverso scale (ad esempio: HADS), seguito da eventuale appoggio psicologico e/o terapia farmacologica
- Comorbidità (*Charlson Comorbidity Index*): la comorbidità, particolarmente nelle fasce di età più avanzate ≥ 50 anni costituisce un ulteriore elemento di attenzione per le possibili interazioni sia cliniche, sia farmacologiche sull'evoluzione della SM
- Accettazione e *compliance* pre-terapia; difficoltà gestionali di terapia legate a condizioni personali

(agorafobia, rifiuto di sottoporsi a terapia, personalità scarsamente propense alla terapia)

- Sintomi correlati alla qualità di vita (QoL): riduzione della *self-confidence*, delle proprie attività e occupazioni quotidiane, riduzione dell'attività sociale
- *Performance Status* (utile la *Karnofsky Scale*): riduzione o impossibilità alla cura della propria persona
- Valutazione profilo paziente globale: stato fisico, neurocognitivo e psichico, attività sociali e lavorative, integrazione, desiderio di gravidanza

d. Stadiazione in follow-up per continuazione/sospensione/switch terapia

- *Relapse* o progressione (Criteri canadesi)
- EDSS (Criteri canadesi)
- Precedente uso di farmaci immunomodulanti



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NO/MI/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

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

- Condizioni particolari: desiderio di gravidanza
- Valutazione SF singoli per esito terapia immunomodulante e sintomatica
- Valutazione profilo paziente globale: stato fisico, neurocognitivo e psichico, attività sociali e lavorative, integrazione (riduzione *performance* cognitive, depressione, aspettative terapeutiche, rapporto con la malattia, con la terapia e il curante)
- *Compliance* post-terapia: è, forse, l'aspetto più difficile e sfuggente perché presuppone una valutazione di elementi oggettivabili (comorbidità, anticorpi neutralizzanti, effetti collaterali, etc.),

unitamente ad elementi soggettivi del paziente (depressione, intolleranza alla/e terapia/e, mancata aderenza alla terapia) non sempre facilmente individuabili e quantificabili. Essenziale, soprattutto, è la valutazione dell'aderenza alla terapia con semplice calcolo della percentuale di giorni di terapia effettivamente coperti

(PGC) (Fig. 1), il cui indice superiore all'80% è indice di buona aderenza, requisito essenziale per l'efficacia terapeutica; attenzione va posta soprattutto per le terapie iniettive *self-managed* e orali immunomodulanti, per i pazienti tra i 30-60 anni, di sesso femminile, con esordio sensitivo dopo il primo anno di terapia ⁽¹³⁾.

PERCENTUALE DI GIORNI COPERTI DI TERAPIA (PGC)	
$\frac{\text{Numero di giorni di terapia coperti}}{\text{Numero di giorni totali di terapia}} \times 100 = \geq 80\% = \text{Buona aderenza}$	

Figura 1. Percentuale di giorni coperti di terapia (PGC)

ITEM	CLINICA	STRUMENTALE	PERSONALE
Diagnosi forma clinica	• Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) • Ricadute-Remissioni (RR) • Secondaria Progressiva (SP) • Primaria Progressiva (PP)	• RMN Encefalo e Spinale: Criteri McDonald 2017 • Potenziali Evocati (PE): utili i PE nella valutazione diagnostica basale (alterati nel 51% degli asintomatici) • Liquor: BO⁺ permettono diagnosi di SM in CIS	• Età < e sesso femminile ↓ Maggiore risposta alla terapia • Età > e sesso maschile ↓ Maggiore probabilità evoluzione SM progressiva
Attività di malattia (paziente non in terapia)	• Numero di ricadute • Tasso annualizzato di ricadute (ARR, <i>Annualized Relapse Rate</i>)	• RMN: lesioni Gd⁺, nuove lesioni in T2 (Criteri canadesi e MAGNIMS) • Potenziali Evocati: alterati al basale predicono progressione in RR e PP • Valutazione cognitiva basale (BICAMS) • Siero: dosaggio neurofilamenti leggeri (NFL) correla con attività di malattia	• Persistenza/scomparsa sintomi dopo <i>relapse</i>
EDSS	• EDSS basale • EDSS ≤3 a 10 anni da esordio = SM Benigna	• Valutazione cognitiva non prevista in EDSS (BICAMS)	• Quantificazione autonomia personale (PDSS; T25FW) • Necessità di assistenza gestionale (<i>Barthel Index</i>)
Sistemi Funzionali EDSS-SF (punteggi singoli)	• SF: valutazione punteggi per compromissione singoli SF	• SF: valutazione strumentale (OCT, potenziali, prove urodynamiche, etc.)	• Tipo di sintomi irritativi o deficitari e terapia • Compromissione QoL
Stato generale e compliance pre-terapia	• Caratteristiche fisiche e fisiologiche (obesità, fumo) • Comorbidità	• <i>Body Mass Index</i> • <i>Charlton Comorbidity Index</i> • HADS	• Terapia farmacologica ancillare • Desiderio di gravidanza • Difficoltà gestionali terapia (agofobia, scarsa propensione alla terapia) • Depressione e ansia

Tabella 1. Stadiazione individualizzata clinico-paraclinica basale (pazienti non in terapia).

C. Approccio terapeutico

Pur non esistendo un criterio assoluto su cui basare la decisione se, quando e come intraprendere un trattamento terapeutico nella Sclerosi Multipla, la stadiazione complessiva di alcuni *item* (Tabb. 1, 2) così eseguita sarà utilizzabile per valutare e predisporre l'opzione di trattare o meno, l'inserimento delle terapie più adeguate alla condizione clinica globale, il monitoraggio clinico, strumentale e bioumorale con impiego di criteri di risposta alle terapie, le terapie sintomatiche e l'assistenza globale alla persona con SM. Su queste premesse, alcuni elementi possono indicare le varie opzioni di atteggiamento terapeutico di attesa, inizio o *switch* (Figg. 2-4).

In particolare la combinazione di criteri clinici e RMN, come già suggerito da vari Autori (*Canadian Group*, *RIO score*) è già stata formalizzata e adottata quale modalità di *follow-up* e criterio di valutazione di efficacia terapeutica per eventuale *switch*. Di converso, altri elementi oggettivi e soggettivi quali:

- valutazione evolutiva dei potenziali e dello *status* cognitivo
- tollerabilità e/o scarsa aderenza alla terapia
- comorbidità che possono influire sulla gestione e sul metabolismo dei farmaci terapeutici
- elementi personali di ostacolo alla sospensione o continuazione della terapia (timori di effetti collaterali,

cambiamenti nella qualità di vita)

- parziale recupero dopo recidiva trattata con steroide
- non sono ancora inseriti in un definito algoritmo operativo e vanno tenuti in considerazione nella decisione di effettuare o meno uno *switch* terapeutico nel paziente SM. Infatti, è utile considerare che, se il cambio terapeutico è generalmente effettuato in base a variazione di parametri oggettivi di malattia, altri elementi clinico-paraclinici (potenziali, cognitività, risposta allo steroide) o inerenti alla stessa, quali l'influsso delle patologie associate, l'accettazione e le problematiche connesse all'aderenza alla terapia e la stima del recupero dopo terapia steroidea, sono fondamentali

ITEM	CLINICA	STRUMENTALE	PERSONALE
Diagnosi forma clinica	• Ricadute-Remissioni (RR) • Secondaria Progressiva (SP) • Primaria Progressiva (PP)	• RMN encefalo e spinale: criteri McDonald 2017 • Potenziali Evocati (PE): utili i PE nella valutazione evolutiva • Liquor: BO⁺ IgG e IgM aumentano rischio <i>relapse</i>. Non sicura correlazione con progressione malattia	• Età < e sesso femminile ↓ Maggiore risposta alla terapia • Età > e sesso maschile ↓ Maggiore probabilità evoluzione SM progressiva
Attività di malattia (paziente non in terapia)	• Numero e tipo di ricadute (Criteri canadesi) • Tasso annualizzato di ricadute (ARR, <i>Annualized Relapse Rate</i>) • Progressione EDSS a 6 mesi (Criteri canadesi)	• RMN: lesioni Gd⁺, nuove lesioni in T2 e T1 (Criteri canadesi e MAGNIMS) • Potenziali Evocati: peggioramento a 6 mesi predice >EDSS a 3 anni • Valutazione cognitiva annuale (BICAMS) • Siero: dosaggio neurofilamenti leggeri correla con attività di malattia	• Persistenza/scomparsa sintomi dopo <i>relapse</i> • Progressione sintomi esistenti (<i>Barthel Index</i>)
EDSS	• EDSS basale e variazione (Criteri canadesi)	• Valutazione Cognitiva non prevista in EDSS annuale (BICAMS)	• Quantificazione autonomia personale (PDSS; T25FW) • Necessità di assistenza gestionale (<i>Barthel Index</i>)
Sistemi Funzionali EDSS-SF (punteggi singoli)	• SF: valutazione punteggi per compromissione singoli SF e variazioni dal basale	• SF: valutazione strumentale (OCT, potenziali, prove urodinamiche, etc.)	• Tipo di sintomi irritativi o deficitari e terapia • Compromissione QoL
Stato generale e compliance pre-terapia	• Caratteristiche fisiche e fisiologiche (obesità, fumo) • Comorbidità • Effetti collaterali terapia • Anticorpi neutralizzanti	• <i>Body Mass Index</i> • <i>Charlton Comorbidity Index</i> • <i>HADS</i> • Misurazione aderenza terapia (PDC)	• Terapia farmacologica ancillare • Desiderio di gravidanza • Difficoltà gestionali terapia (agofobia, motivi lavorativi, dimenticanza) • Depressione e ansia

Tabella 2. Stadiazione individualizzata clinico-paraclinica evolutiva (pazienti in terapia).



Figura 2. Criteri di attesa.



Figura 3. Criteri di inizio terapia.

per garantire una migliore valutazione dell'opportunità di effettuare uno *shift* terapeutico.

Conclusioni

La sclerosi multipla, per aspetti fisiopatologici e clinici, costituisce una malattia complessa, caratterizzata da fasi acute con *relapse* e fasi croniche con decorso progressivo e non univoco e sviluppo di disabilità differente in ogni paziente.

Osservazioni ripetute, soprattutto nei primi anni di malattia, di parametri clinici (EDSS) e paraclinici (RMN, potenziali alterazioni liquorali) possono suggerire e indicare con buona probabilità l'evoluzione della malattia; il precoce intervento terapeutico, in particolare nella fase infiammatoria, può ritardare o, nei casi migliori, congelare l'avanzamento del danno neurologico.

Risulta fondamentale, pertanto, definire al basale e nel *follow-up* la valutazione del singolo paziente attraverso combinazioni di parametri oggettivi dotati di buona predittività, come quelli clinici e di RMN inseriti nei Criteri canadesi, e/o quelli di più recente acquisizione, come le variazioni dei potenziali evocati, unitamente ad altri elementi più soggettivi che aiutino a costruire un profilo di malattia personalizzato, utile a scelte terapeutiche modellate anche su esigenze e caratteristiche personali.

In particolare è importante definire, in base alle caratteristiche della malattia e del singolo paziente, il *timing* più opportuno per l'inizio o lo *switch* terapeutico, considerando che una forte motivazione generata nel paziente, sia dalle evidenze cliniche, sia dalla condivisione con il curante del percorso terapeutico, condiziona un'adeguata adesione anche a terapie complesse e prolungate ■



Figura 4. Criteri di switch (pazienti già in terapia).

Bibliografia

- Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):206-19.
- Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2013;136 (Pt6):1799-815.
- Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1-5.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):214-22.
- Longbrake EE, Cross AH, Salter A. Efficacy and tolerability of oral versus injectable disease-modifying therapies for multiple sclerosis in clinical practice. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016;2.
- Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, et al. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ*. 2012;15(3):601-9.
- Bandari DS, Sternaman D, Chan T, et al. Evaluating risks, costs, and benefits of new and emerging therapies to optimize outcomes in multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(9):1-17.
- Sabido-Espin M, Munschauer R. Reasons for discontinuation of subcutaneous interferon β -1a three times a week among patients with multiple sclerosis: a real-world cohort study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):57.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
- Dixon C, Robertson D. To diagnose or not to diagnose? Timing is the question: balancing early diagnosis of multiple sclerosis with misdiagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2018;1-3.
- Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, et al. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):231-236.
- Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007;68 (7):496-500.
- Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU, et al. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ*. 2014;17(10):696-707.
- Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler*. 2017;23(10):1309-1319.
- Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, et al. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(5):267-76.
- Lycke J, Zetterberg H. The role of blood and CSF biomarkers in the evaluation of new treatments against multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(12): 1143-1153.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18(6):891-8.

L'intervista al...

Dott. Rocco Totaro
*Responsabile del Centro Malattie Demyelinizzanti
dell'Ospedale San Salvatore, L'Aquila*



Quando nasce il Vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro di L'Aquila è sicuramente tra i più "vecchi" d'Italia ed è attivo dalla fine degli anni '70. Io ho iniziato ad occuparmene dal 1993 in poi.

Mi potrebbe descrivere l'organizzazione del Vostro Centro?

Come la stragrande maggioranza dei Centri italiani, il nostro Centro è sicuramente in debito di personale rispetto all'enorme mole di lavoro svolto, soprattutto in considerazione dei notevoli cambiamenti relativi alla gestione dei pazienti ed alla somministrazione delle nuove terapie. Siamo passati da una gestione prevalentemente ambulatoriale ad una gestione in cui le attività svolte in *Day Hospital* o in attività ambulatoriale complessa cominciano ad essere preponderanti. Attualmente, oltre a me, svolgono la loro attività presso il Centro un neurologo, una neuropsicologa, due infermieri e tra qualche mese un altro neurologo svolgerà una parte del suo lavoro da noi. Stiamo cercando di implementare il personale con

un altro infermiere ed uno *study coordinator*.

Dal punto di vista della struttura, quali sono le risorse a disposizione di questo Centro?

Il Centro è dotato di due letti di *Day Hospital* e di 8 poltrone per infusione. Abbiamo attivato delle collaborazioni con i Reparti di Neuroradiologia, Neurofisiologia, Oculistica Dermatologia, Malattie infettive, Endocrinologia, Ginecologia in modo che i pazienti abbiano un percorso preferenziale nello svolgimento di esami e consulenze. Presso il nostro Centro vengono regolarmente effettuati la valutazione delle funzioni cognitive ed i colloqui psicologici.

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

Attualmente afferiscono al Centro circa 700 pazienti, con un rapporto femmine/maschi di 2.7/1. Circa l'80% dei pazienti presenta una forma recidivante-remittente di malattia, mentre il restante 20% una forma

progressiva. Il bacino di utenza del Centro comprende le 4 province abruzzesi e quelle delle regioni limitrofe, in particolare Frosinone, Roma e Rieti.

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

Presso il Centro vengono dispensate tutte le terapie di I e II linea autorizzate. Inoltre, vengono somministrate anche terapie *off-label* quali rituximab e ciclofosfamide ed in uso compassionate, quali ocrelizumab e cladribina. Vengono effettuate anche terapie sperimentali nell'ambito dei *trial* clinici registrati quali il ponesimod.

Come affrontate la disabilità e la necessità di riabilitazione?

La riabilitazione è un elemento importante per il malato di sclerosi multipla. In questo ambito, abbiamo attivato delle collaborazioni con Centri pubblici e convenzionati, al fine di offrire al paziente la possibilità di poter effettuare riabilitazione in regime ambulatoriale, semiresidenziale e residenziale.

Negli ultimi anni c'è stata un'evoluzione importante per migliorare la qualità di vita delle persone affette da Sclerosi Multipla. Dal Vostro punto di vista, cosa possiamo aspettarci per il futuro?

La qualità di vita delle persone affette da sclerosi multipla deve essere un obiettivo primario per il personale dei Centri, dal neurologo, allo psicologo, all'infermiere e per tutti coloro che, a vario titolo, sono interessati alla gestione della patologia. Un modo per migliorare la qualità della vita è sicuramente cercare di non curare la malattia ma il paziente, cercare di fare

una medicina centrata sul paziente. Inoltre, molto importanti saranno i futuri sviluppi della ricerca nel cercare di trovare delle terapie sempre più efficaci e con meno effetti collaterali.

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

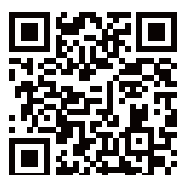
Compatibilmente con l'enorme carico di lavoro per la gestione dei pazienti, presso il Centro vengono svolte numerose sperimentazioni nazionali ed internazionali. Sono attualmente svolti dei progetti di ricerca che riguardano i disturbi cognitivi

reali e percepiti, la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci di prima e seconda linea nella *real life* nei pazienti dei Centri di Abruzzo e Marche. Stiamo pianificando un progetto sulla valutazione della storia naturale della sclerosi multipla nella provincia di L'Aquila.

Quali sviluppi prevede ci possano essere, per il Vostro Centro, nel prossimo futuro?

In prospettiva il Centro potrà sicuramente crescere in termini di numerosità di pazienti e di competenze in relazione al crescente entusiasmo di tutto il personale del Centro ■

Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al Dott. Rocco Totaro



Coenzima Q₁₀, un alleato naturale nella sclerosi multipla

Maira Gironi

*Unità di Neuroimmunologia Clinica, INSPE, OSR, Milano
Consulente clinico Synlab*

La Sclerosi Multipla (SM) è la più comune causa di invalidità non traumatica nel giovane adulto.

Nel mondo sono 2.5 milioni le persone affette, di cui quasi 400.000 nella sola Europa ⁽¹⁾.

Da punto di vista eziopatogenetico, la SM è una patologia immunomediata del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Le caratteristiche istopatologiche che la distinguono sono: la perdita di oligodendrociti, la demielinizzazione, il danno assonale.

Sono diverse le prove scientifiche che l'infiammazione sia alla base di buona parte della degenerazione neuronale che si osserva in questa malattia ma, allo stesso tempo, si è evidenziato come nelle fasi progressive di SM, il rapporto causale tra infiammazione e neurodegenerazione divenga meno chiaro. Questo può spiegare per esempio come mai i farmaci immunomodulanti/soppressori, in grado di cambiare il decorso di malattia nelle fasi iniziali, perdano poi molta della loro efficacia. Pertanto la neurodegenerazione diventa, in questa fase, un processo indipendente da quello in-

fiammatorio ed anzi vi è la possibilità che quest'ultimo sia solo un fenomeno conseguente dal punto di vista patogenetico a quello neurodegenerativo ⁽²⁾.

Negli ultimi anni, inoltre, studi di risonanza magnetica nucleare ed istopatologia hanno evidenziato come il fenomeno neurodegenerativo non sia presente solo nelle fasi progressive di malattia, ma possa esserci già negli stadi più iniziali ^(3,4).

Il fenomeno di degenerazione cellulare presente in questa malattia ha sicuramente un'origine multifattoriale, coinvolgendo la perdita della protezione mielinica, la citotossicità immunomediata, il ridotto supporto trofico da parte di cellule e fattori di crescita, così come il danno mitocondriale ⁽³⁾. Secondo la teoria dei "radicali liberi-mitocondriali" (MFR, *Mitochondrial Free Radical*), il danno ossidativo apportato ai mitocondri dall'accumulo di prodotti tossici del metabolismo cellulare, insieme all'effetto di agenti ossidanti esogeni, sarebbe responsabile della ridotta funzionalità di queste strutture cellulari ⁽⁵⁾.

Dati biochimici, di genetica molecolare e di istopatologia hanno portato alla luce le conseguenze di questa sofferenza mitocondriale in diverse parti del SNC ⁽⁵⁻⁷⁾. A livello della corteccia motoria di pazienti affetti da SM si è dimostrata una ridotta attività del complesso I e III.

Anche nel modello sperimentale di malattia (Encefalomielite Allergica Sperimentale – EAE, *Experimental Allergic Encephalomyelitis*) si sono notati questi difetti funzionali e anche in questo caso, come nell'uomo, in fasi molto precoci di malattia ⁽⁷⁾.

Il danno a carico delle proteine mitocondriali del complesso I e IV, indotto dai radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto, avviene ancora prima dell'infiltrazione di linfociti e monociti, portando ad un deficit molto precoce della sintesi di ATP ⁽⁶⁾.

La ridotta efficienza del sistema mitocondriale e la conseguente insufficienza energetica, cruciali nella patogenesi della SM, sono al contempo responsabili dei sintomi clinici molto comuni e molto precoci.

La multifocalità di questa malattia

spiega la grande variabilità dei sintomi. Essi comprendono disturbi della sensibilità, del *visus*, alterazioni della coordinazione, deficit motori e alterazioni sfinteriche. La fatica rappresenta però sempre il sintomo più comune, con un riscontro nel 70-90% dei casi. Per più della metà dei pazienti la fatica rappresenta, anzi, il peggiore dei sintomi e la principale ragione di invalidità lavorativa e sociale ⁽⁸⁾.

La fatica nella SM è una vera e propria sindrome caratterizzata da apatia, esauribilità, mancanza di energia, ridotta resistenza all'esercizio fisico. Una condizione mai provata prima dell'esordio della malattia. Spesso la fatica coinvolge anche la sfera cognitiva, causando deficit nell'attenzione prolungata, un'astenia mentale che compromette spesso l'efficienza cognitiva dell'individuo ⁽⁹⁾.

Tra i fattori causali della fatica nella SM vi è il rilascio di mediatori dell'infiammazione, come citochine e chemochine, il danno dei neuroni della sostanza reticolare responsabile di un'alterazione dei ritmi sonno-veglia e, di conseguenza, di un'esagerata sonnolenza diurna ^(10,11). Il processo stesso di demielinizzazione, che porta come fenomeno compensatorio l'incremento dei canali del sodio diffusi lungo tutto l'assone, causa un importante aumento del fabbisogno energetico. Si viene così a creare un bilancio negativo tra l'energia prodotta (inferiore per il danno mitocondriale spesso già presente) e l'energia richiesta (maggiore per il riassetto neurofisiologico dell'assone).

Il deficit energetico, concausa del fenomeno di neurodegenerazione diventa così anche uno dei principali fattori responsabili della fatica nella SM.

Diversi farmaci sono stati studiati per controllare questo problema, purtroppo però con risultati subottima-

li. Inoltre, alcuni dei farmaci efficaci sulla fatica non sono scevri da importanti effetti collaterali (es. amantadina) ⁽¹²⁾. Altri sono penalizzati da costi molto elevati (es. modafinil) ⁽¹³⁾, altri ancora da un numero troppo basso di *responders*, tale da non poterli far considerare di prima scelta nel trattamento della fatica nella SM ⁽¹³⁾.

Considerata quindi l'importanza epidemiologica della fatica nella SM e l'insufficiente controllo farmacologico, è auspicabile incoraggiare qualsiasi tentativo terapeutico scientificamente valido, volto a risolvere l'insufficienza energetica che è alla base di questo sintomo.

Alcuni *report* clinici sostengono un beneficio sintomatico derivato dall'uso di sostanze nutraceutiche coinvolte nel metabolismo mitocondriale. Tra queste vi sono oligominerali, vitamine del gruppo B, le vitamine E e K, acido lipoico e coenzima Q₁₀ ⁽⁵⁾.

Il coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀), più comunemente noto come ubiquinone, appartiene alla classe dei chinoni.

È una sostanza altamente lipofila ^(15,16) che deriva da un anello di benzochinone con una catena laterale isoprenica molto lunga. Ubiquitario nei sistemi biologici, è simile come struttura alla vitamina K ed alla vitamina E. È universalmente presente nelle cellule degli eucarioti dove è prodotto *de novo*. La sua biosintesi avviata a livello del citosol a partire dalle molecole di benzochinone, si conclude nella membrana mitocondriale interna con il coinvolgimento di ben 12 diverse proteine di origine nucleare. Questa via biosintetica è strettamente regolata a livello trascrizionale e traduzionale ⁽¹⁷⁾.

Il CoQ₁₀ è un componente importante della catena respiratoria localizzata nella membrana mitocondriale interna ⁽¹⁵⁾. È a questo livello che il CoQ₁₀

svolge la sua principale funzione di trasportatore di elettroni dal complesso I e II al complesso III (Figg. 1, 2), contribuendo in questo modo a costituire il gradiente protonico alla base della produzione di energia. Il CoQ₁₀ è inoltre un componente strutturale dei complessi I e III e di questo ultimo ne assicura la stabilizzazione ⁽¹⁵⁾.

Per questa ragione, il coenzima Q₁₀ è stato considerato per molti anni solo per il suo ruolo nella produzione di ATP e quindi di energia. Successivamente si dimostrò la sua funzione come potente antiossidante, e quindi il suo valore protettivo contro la perossidazione dei lipidi di membrana, l'ossidazione delle proteine e DNA mitocondriale ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Inoltre, il coenzima Q₁₀ è in grado di rigenerare altri antiossidanti come il tocoferolo e l'ascorbato ⁽¹⁶⁾ (Fig. 2).

Più recentemente si è dimostrata la capacità del CoQ₁₀ di prevenire l'apoptosi cellulare mediata dai ceramidi, ponendolo come importante regolatore nei processi di invecchiamento cellulare ⁽¹⁷⁾.

Poiché la disfunzione del metabolismo energetico è comune a diverse patologie, il coenzima Q₁₀ è stato studiato nel morbo di Parkinson, nella malattia di Huntington, nella SLA, con risultati promettenti, anche se non sempre univoci ⁽²⁰⁻²²⁾.

Il coenzima Q₁₀ è ben tollerato e sicuro: sperimentato in volontari sani fino a 900mg/die ed in pazienti affetti da malattia di Friedreich, non ha dato effetti collaterali significativi ^(23,24).

Sono numerosi anche gli studi preclinici su alcuni modelli animali di malattia, come per esempio la EAE che riproduce la forma progressiva di SM. Soleimani *et al.* hanno dimostrato che questo composto, somministrato dopo l'esordio della malattia, era in grado di ridurre la severità (misurata con

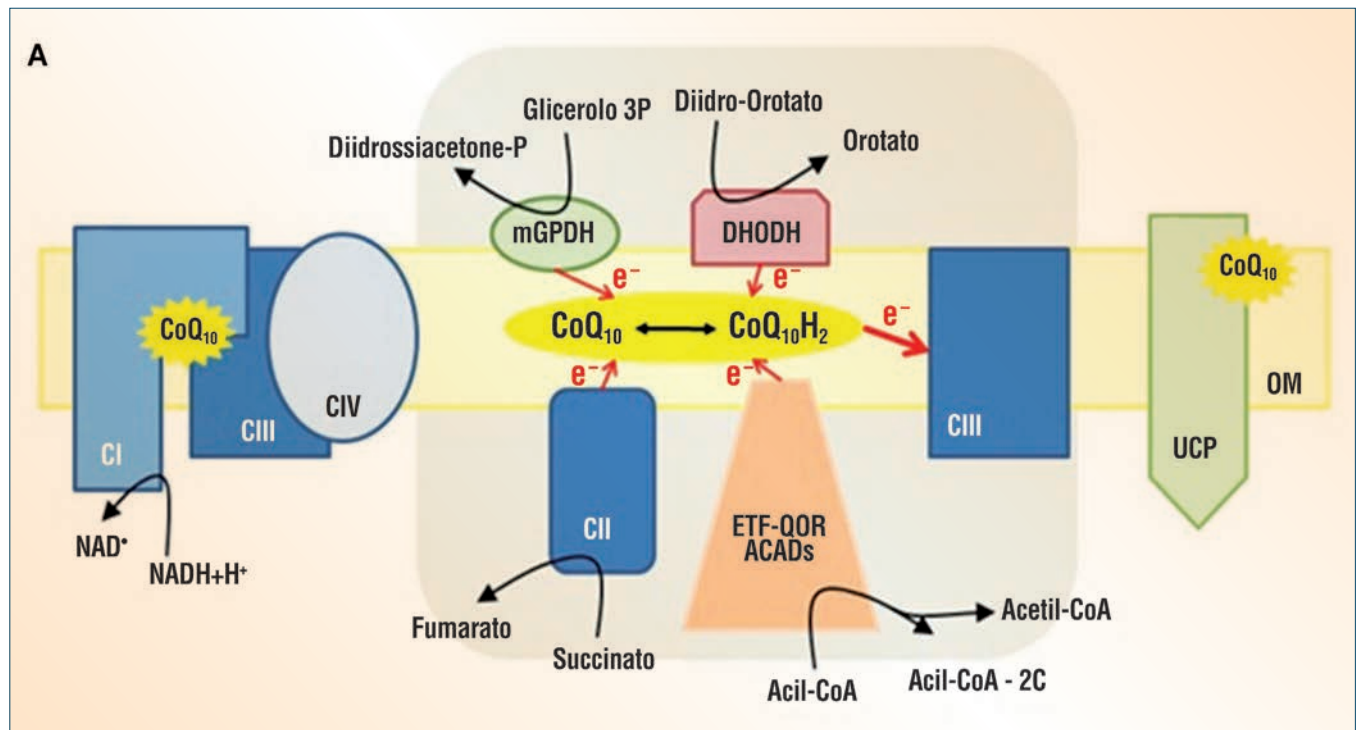


Figura 1. Il coenzima Q_{10} svolge un ruolo di shuttle trasportando gli e^- dal complesso I e II al complesso III (modificata da Ref. 17).

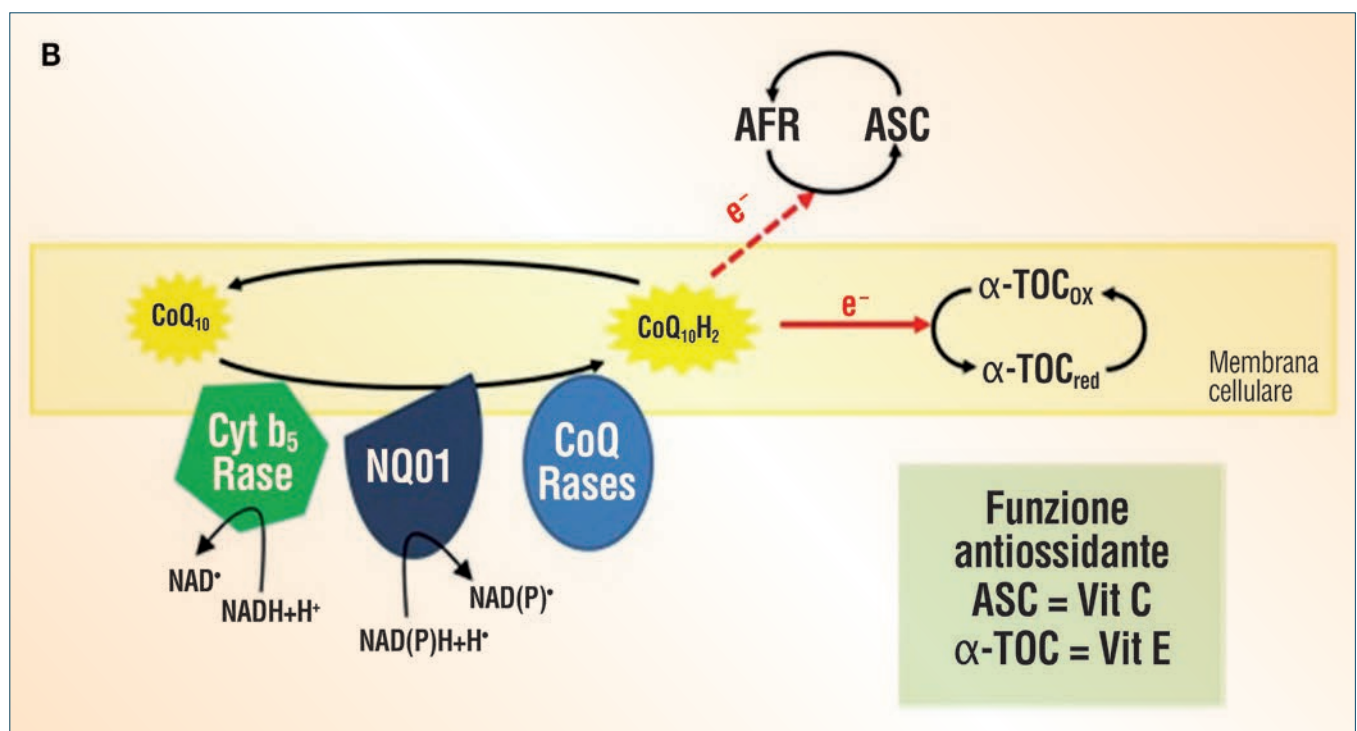


Figura 2. Il coenzima Q_{10} assicura, quale potente antiossidante, la biodisponibilità della forma ridotta di ac. ascorbico e tocoferolo (modificata da Ref. 17).

una scala da 0 a 4). Inoltre, gli animali trattati con CoQ_{10} presentavano una riduzione delle citochine pro-infiammatorie (es. $TNF-\alpha$) a favore di un profilo anti-infiammatorio (aumento

di $TNF-\alpha$) ⁽²⁵⁾.

Un successivo lavoro ha evidenziato, sempre in questo modello animale, un ritardo nello sviluppo della malattia; ha confermato una disabilità attenuata

nei topi che presentavano l'EAE e ha svelato anche un ruolo neuro-protettivo, dimostrando una sopravvivenza delle cellule neuronali negli animali trattati ⁽²⁶⁾.

Considerato il ruolo indiscusso del danno da stress ossidativo nella SM, abbiamo condotto uno studio per valutare i livelli di alcuni marcatori di danno ossidativo nei pazienti affetti da sclerosi multipla ⁽²⁷⁾.

Sono stati studiati 87 soggetti affetti da diverse forme di SM, comprendenti sia quelle a ricadute e remissioni (SM-RR) sia le forme progressive, secondarie (SM-SP) e primarie (SM-PP), sia alcuni soggetti con un andamento benigno (BB). Con questo termine veniva indicato fino ad alcuni anni fa un decorso di malattia con una disabilità non superiore a 3 alla scala EDSS in 15 anni di malattia. Tutta la popolazione in studio è stata prelevata per valutare l'equilibrio dello stress ossidativo cellulare e del coenzima Q₁₀, quest'ultimo dosato con una reazione isocratica HPLC (*High Performance Liquid Chromatography* - cromatografia liquida ad alta prestazione presso il laboratorio CAM_SYNLAB).

Gli stessi marcatori sono stati studiati in individui sani di pari età e con uguale distribuzione tra i due sessi. I livelli di coenzima Q₁₀ riscontrati sono stati di $517 \pm 35.7 \mu\text{g/L}$ nei pazienti SM e $626 \pm 27.7 \mu\text{g/L}$ nei controlli ($P < 0.02$) (Fig. 3). È interessante il dato, emerso dalle analisi *post-hoc*, che evidenzia come nelle forme benigne di malattia (BB) i valori fossero non solo superiori a quelli delle altre forme più gravi di malattia, ma addirittura (anche se in modo statisticamente non significativo) superiori a quelli dei volontari sani (Fig. 4). Questo riscontro lascerebbe supporre un'associazione tra forme a prognosi migliore ed alti livelli di coenzima Q₁₀.

È troppo prematuro poter capire se questa associazione è solo un epifenomeno o ha un valore causale.

I maggiori livelli di questo coenzima potrebbero essere l'espressione di un

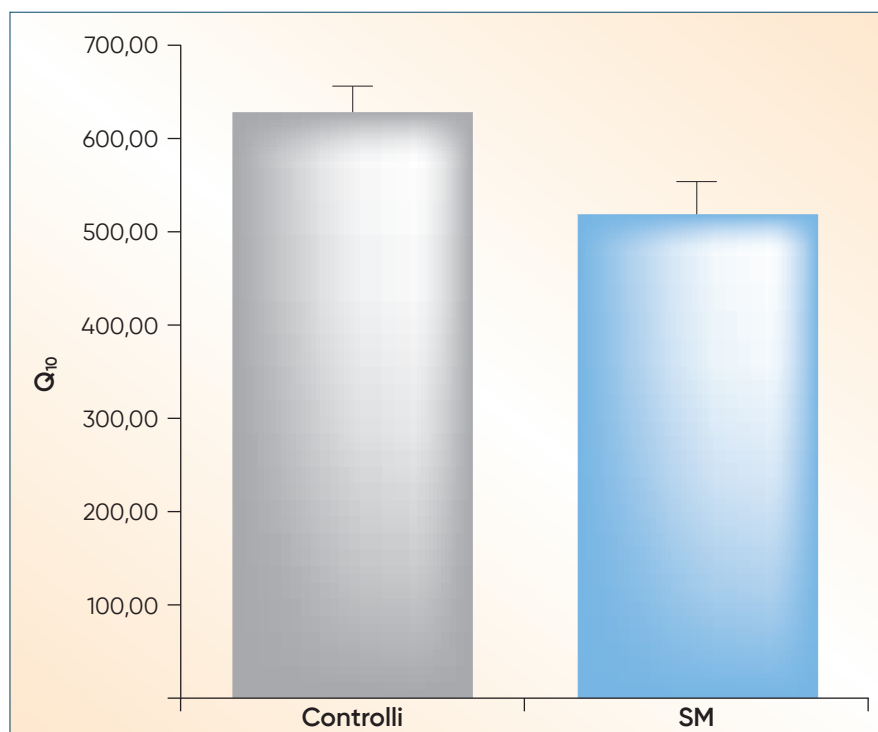


Figura 3. Livelli plasmatici di coenzima Q₁₀ misurato in HPLC in soggetti sani (controlli) e affetti da Sclerosi Multipla (SM).

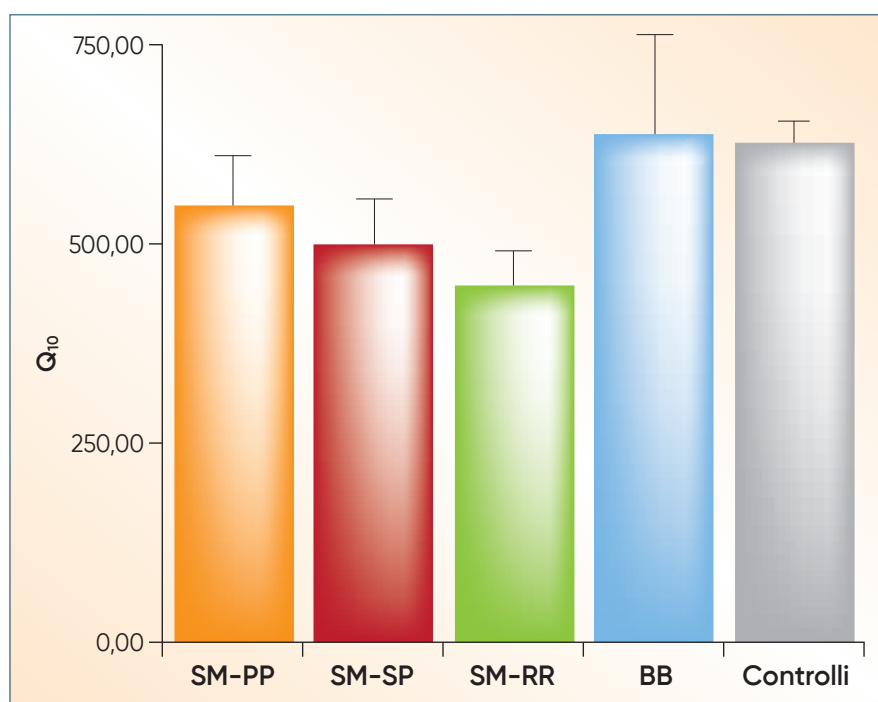


Figura 4. Livelli plasmatici di coenzima Q₁₀ misurato in HPLC in differenti soggetti affetti da SM (PP - primaria progressiva; SP - secondaria progressiva; RR - relapsing-remitting; BB - SM benigna) e in volontari sani.

miglior stato di salute del mitocondrio perché meno danneggiato dal danno ossidativo (meno grave).

Al contrario, potrebbero indicare come la maggiore disponibilità di co-

enzima Q₁₀ sia un fattore protettivo contro il danno da stress ossidativo e quindi permettere un miglior bilancio energetico. La maggiore energia potrebbe spiegare la minore faticabilità

di questi pazienti, la minore disabilità, ma anche essere un elemento neuroprotettivo contro la degenerazione cellulare.

Un gruppo italiano dell'Università Federico II di Napoli ha presentato nel corso del III congresso dell'*European Academy of Neurology* (EAN, 2017) un lavoro condotto su 61 pazienti affetti da SM in terapia con IFN β -1a 44 mcg ⁽²⁸⁾. Lo studio, disegnato seguendo un modello *cross-over*, prevedeva la supplementazione con 200mg/die di coenzima Q₁₀ per 3 mesi.

Metà della popolazione ha ricevuto questo integratore nei primi 3 mesi di studio, l'altra negli ultimi 3 mesi. In entrambi i gruppi si è registrato un miglioramento delle *performance* cognitive, misurate con il *Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire* (MSNQ) e della fatica valutata con la *Modified Impact Fatigue Scale* (MIFS), durante il periodo di supplementazione.

In contemporanea veniva misurato il livello plasmatico di stress ossidativo indicato dai livelli di 8-idrossidesossiguanosina (indicatore di danno sul DNA), e da quelli di acido urico (rappresentativo del potere antiossidante del plasma). Il primo di tali marcatori risultava ridotto durante il trattamento con CoQ₁₀, il secondo aumentato. Questo studio italiano conferma i risultati di alcuni studi precedentemente condotti da un gruppo iraniano e pubblicati nel 2013 e 2016 ^(29,30).

Nel primo di tali studi si osservava in 45 pazienti affetti da SM un aumento della capacità antiossidante del plasma ed una riduzione della malondialdeide (espressione di danno ossidativo) dopo sole 12 settimane di trattamento con 500mg/die di CoQ₁₀ ⁽²⁹⁾.

Nel secondo studio in doppio cieco, pubblicato nel 2016, i pazienti affet-

ti da SM venivano trattati per 3 mesi con 500 mg/die di supplementazione orale di CoQ₁₀ e presentavano un miglioramento del tono dell'umore e dei livelli di fatica, misurati rispettivamente con la *Fatigue Severity Scale* (FSS) ed il *Beck Depression Inventory* (BDI) ⁽³⁰⁾.

Questi dati preliminari incoraggiano senz'altro ulteriori studi più approfonditi per capire le correlazioni tra biochimica e clinica e per poter identificare un eventuale ruolo del coenzima Q₁₀ nella gestione di alcuni sintomi di questa malattia. La supplementazione con questo elemento, che potrebbe emergere come raccomandazione da successivi più ampi studi, deve però tenere conto di una problematica importante legata alla biodisponibilità dello stesso.

Il coenzima Q₁₀, infatti, attraversa facilmente la barriera emato-encefalica ^(18,24), essendo una molecola lipofila, ma sfortunatamente l'assorbimento intestinale, e di conseguenza la sua biodisponibilità, è piuttosto basso a causa dell'idrofobicità e dell'alto peso molecolare.

Esiste inoltre un'importante variabilità interindividuale nell'assorbimento ed una profonda influenza sulla biodisponibilità a seconda del tipo di alimento ingerito, della quantità di acidi biliari o della presenza di micelle in grado di veicolare agenti idrofobici come il coenzima Q₁₀ ⁽¹⁸⁾.

Un'ulteriore problematica è associata alle diverse formulazioni commerciali di coenzima Q₁₀. Tale sostanza, infatti, essendo registrata come integratore dietetico non deve rispondere alle norme legislative che regolano i farmaci di sintesi; questo comporta la possibilità di avere sul mercato molte differenti forme di presentazione con differenti livelli di biodisponibilità ^(18,20).

Studi di farmacocinetica ⁽³¹⁻³³⁾ hanno evidenziato migliori valori di biodisponibilità utilizzando un'emulsione TPGS. Questa emulsione TPGS sfrutta le proprietà tensioattive del sorbato di potassio per rendere dispersibili in acqua (come micelle) i composti liposolubili. Questa forma sembrerebbe aumentare l'assorbimento intestinale poiché i principi da assimilare non necessitano più della emulsione gastrica e quindi la loro biodisponibilità non è condizionata dalla funzionalità biliare e pancreatica.

La forma fisica micellare è tanto più efficace quanto più le micelle sono di piccole dimensioni. Questo è in relazione non tanto con l'assorbimento diretto, quanto con la stabilità delle micelle a pH gastrico.

La biodisponibilità del coenzima Q₁₀ crescerebbe quindi in maniera significativa procedendo dalle forme farmaceutiche solide, più semplici (tavolette, compresse) a quelle tecnologicamente più avanzate in capsule o liquide.

Alcuni studi ^(33,34) hanno inoltre evidenziato un deciso incremento dell'assorbimento e della biodisponibilità del coenzima Q₁₀ quando questo, con processi di nanotecnologia, sia stato reso idrosolubile.

Le più recenti formulazioni di coenzima Q₁₀, completamente solubili in acqua, sembrerebbero la risoluzione al problema della scarsa biodisponibilità. Nell'ipotesi di giungere a breve ad una formulazione di CoQ₁₀ ad altissima biodisponibilità, questo integratore potrebbe rappresentare una valida strategia terapeutica alternativa.

Non solo per alleviare disturbi come la fatica, le difficoltà cognitive, la deflessione dell'umore, ma verosimilmente anche nel controllare l'insufficienza energetica coinvolta nei meccanismi di neurodegenerazione della sclerosi multipla ■

Bibliografia

- Schiess N, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(4):350–6.
- Lassmann H. Mechanisms of neurodegeneration shared between multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(5):747–52.
- Kalman B, Laitinen K, Komoly S. The involvement of mitochondria in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2007;188(1–2):1–12.
- Vyshkina T, Kalman B. Autoantibodies and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Lab Invest*. 2008;88(8):796–807.
- Kidd PM. Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern Med Rev*. 2005;10(4):268–93.
- Blokhin A, Vyshkina T, Komoly S, Kalman B. Variations in mitochondrial DNA copy numbers in MS brains. *J Mol Neurosci*. 2008;35(3):283–7.
- Qi X, Lewin AS, Sun L, et al. Mitochondrial protein nitration primes neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Biol Chem*. 2006;281(42):31950–62.
- Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248(3):174–9.
- Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. *Neurology*. 1996;46(3):632–5.
- Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(4):935–41.
- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002;15(3):559–67.
- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemo-line, and placebo. *Neurology*. 1995;45(11):1956–61.
- Zifko UA. Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs*. 2004;64(12):1295–304.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al; Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732–8.
- Groneberg DA, Kindermann B, Althammer M, et al. Coenzyme Q10 affects expression of genes involved in cell signalling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(6):1208–18.
- Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. *Am Fam Physician*. 2005;72(6):1065–70.
- Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol*. 2018;9:44.
- Constantinescu R, McDermott MP, Dincenzo R, et al. A randomized study of the bioavailability of different formulations of coenzyme Q(10) (ubiquinone). *J Clin Pharmacol*. 2007;47(12):1580–6.
- Inui M, Ooe M, Fujii K, et al. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *Biofactors*. 2008;32(1–4):237–43.
- Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition*. 2010;26(3):250–4.
- Kaufmann P, Thompson JL, Levy G, et al; QALS Study Group. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol*. 2009;66(2):235–44.
- Levy G, Kaufmann P, Buchsbaum R, et al. A two-stage design for a phase II clinical trial of coenzyme Q10 in ALS. *Neurology*. 2006;66(5):660–3.
- Ikematsu H, Nakamura K, Harashima S, et al. Safety assessment of coenzyme Q10 (Kaneka Q10) in healthy subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;44(3):212–8.
- Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):878–86.
- Soleimani M, Jameie SB, Barati M, et al. Effects of coenzyme Q10 on the ratio of TH1/TH2 in experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6. *Iran Biomed J*. 2014;18(4):203–11.
- Mao P, Manczak M, Shirendeb UP, Reddy PH. MitoQ, a mitochondria-targeted antioxidant, delays disease progression and alleviates pathogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2322–31.
- Gironi M, Borgiani B, Mariani E, et al. Oxidative stress is differentially present in multiple sclerosis courses, early evident, and unrelated to treatment. *J Immunol Res*. 2014;2014:961863.
- Moccia M, Annibali V, Lanzillo R, et al., 2017. Oxidative stress in multiple sclerosis: effect of dietary supplementation with coenzyme Q10, 3rd Congress of the European-Academy-of-Neurology, Publisher: WILEY, Pages: 319–319, ISSN: 1351-5101.
- Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A, et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2013;123(11):776–82.
- Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2016;19(3):138–43.
- Shukla S, Dubey KK. CoQ10 a super-vitamin: review on application and biosynthesis. *3 Biotech*. 2018;8(5):249.
- Zacchigna M, Cateni F, Procida G, et al. PEGylation of coenzyme Q10 and in vitro release studies. *Pharmazie*. 2017;72(12):714–720.
- Nishimura A, Yanagawa H, Fujikawa N, et al. Pharmacokinetic Profiles of Coenzyme Q10: Absorption of Three Different Oral Formulations in Rats. *Journal of Health Sciences*; 55(4), 540–548, 2009.
- Molyneux S, Florkowski C, Lever M, George P. The bioavailability of coenzyme Q10 supplements available in New Zealand differs markedly. *N Z Med J*. 2004;117(1203):U1108.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Primo evento demielinizante

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

Sclerosi multipla recidivante

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

Popolazione pediatrica

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

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Microangiopatia trombotica (TMA)

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

Depressione e ideazioni suicide

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

Disturbi di tipo epilettico

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

Malattia cardiaca

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

Necrosi sul sito di iniezione

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

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

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

Disfunzione epatica

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

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

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

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

Alterazioni degli esami di laboratorio

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

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

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

Grave insufficienza renale o epatica e grave mielosoppressione

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

Anticorpi neutralizzanti

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

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

Altre forme di sclerosi multipla

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

Alcool benzilico

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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, emorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Iperensione arteriosa polmonare

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

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

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e neopterin aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es., attività 2'-5' OAS, 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 demielinizante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco. I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

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

* tiw = tre volte alla settimana

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

Sclerosi multipla recidivante-remittente

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

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

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

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

Sclerosi multipla primariamente progressiva

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC₀₋₂₄ e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. È stato condotto uno studio di tossicità embrio-fetale nelle scimmie che ha mostrato l'assenza di effetti sulla riproduzione. Sulla base di osservazioni con altri interferoni alfa e beta non si può escludere un aumentato rischio di aborto. Non sono attualmente disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preimpressa 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 alobutitica), 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 preimpressa è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. È possibile che non tutti i dispositivi iniettore siano disponibili. Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

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

EU/1/98/063/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

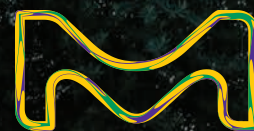
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2015

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

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

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



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

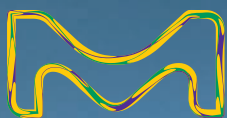
Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: ITREB08160001

ESPERIENZA CHE CONTA

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

MERCK

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



Numero Verde
800-44.44.22

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



Informazioni
e consigli



Device



Assistenza

REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente



Servizi

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

Rebinfo
Dal 2004 sempre con te



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

MERCK