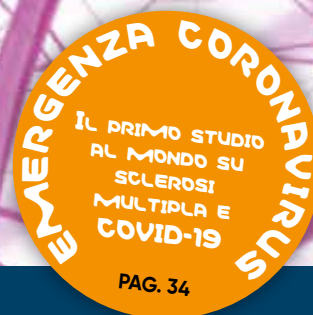


S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4
SUPPLEMENTO
N. 2 - 2020



Medicina di genere: specificità nella donna
con sclerosi multipla

Cristina Zuliani

36

Gravidanza e allattamento: la gestione delle
terapie modificanti il decorso della sclerosi multipla

Lorenzo Capone

43

L'importanza della terapia sintomatica
nella sclerosi multipla

Alessandro Leonardi

50

Viaggio di un *digital humanist* nel mondo
della sclerosi multipla

Simone Eboli

57

RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

60

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

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

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



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it
TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4 - SUPPLEMENTO N. 2 - 2020

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

Industria Grafica Umbra S.r.l.

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

Finito di stampare nel mese di maggio 2020

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



© Copyright 2018 - Tutti i diritti riservati

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Indice

Medicina di genere: specificità nella donna con sclerosi multipla

Cristina Zuliani

36

Gravidanza e allattamento: la gestione delle terapie modificanti il decorso della sclerosi multipla

Lorenzo Capone

43

L'importanza della terapia sintomatica nella sclerosi multipla

Alessandro Leonardi

50

Viaggio di un *digital humanist* nel mondo della sclerosi multipla

Simone Eboli

57

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione* 60

EMERGENZA CORONAVIRUS

IL PRIMO STUDIO AL MONDO
SU SCLEROSI MULTIPLA
E COVID-19

Lancet Neurology ha pubblicato i primi dati della piattaforma internazionale MuSC-19 sulla situazione italiana. Ne danno notizia SIN ed AISM.

Il 29 aprile 2020 sono stati pubblicati su *Lancet Neurology* i primi dati preliminari della piattaforma COVID-19 e Sclerosi Multipla (SM), il progetto pilota di raccolta di informazioni cliniche sulle persone con SM che hanno sviluppato l'infezione da COVID-19 ([https://www.thelancet.com/lancet/article/S1474-4422\(20\)30147-2](https://www.thelancet.com/lancet/article/S1474-4422(20)30147-2)).

Alla piattaforma MuSC-19, attivata il 14 marzo 2020, ad oggi hanno contribuito a fornire dati 78 Centri clinici italiani specializzati nella SM, oltre a 28 Centri di altri 15 Paesi.

I dati pubblicati su *Lancet Neurology*, disponibili all'8 aprile 2020, sono riferiti a 232 persone con SM con sintomi da COVID-19; il tampone era stato eseguito in 58 persone, con positività in 57. In questa coorte ci sono stati 5 decessi (2% del totale), 1 paziente, oltre ai precedenti, è stato ricoverato in unità ad alta intensità di cura e altri 17 pazienti sono stati ricoverati in reparti non intensivi. In 209 pazienti l'espressione della malattia si è limitata ad una varia combinazione di

sintomi che non hanno comportato ospedalizzazione. Tutti i decessi riguardavano persone con particolare fragilità legata alla disabilità, alle comorbidità e/o all'età avanzata.

Il 90% delle persone era in trattamento con *Disease Modifying Therapies* (DMTs). Ad oggi non sono emersi elementi di rischio legati alla terapia. Non è possibile da questi dati dare alcuna informazione sul rischio connesso con uno specifico trattamento. Questi dati devono essere presi come preliminari.

Come sottolineato dal Prof. Marco Salvetti dell'Università Sapienza, Ospedale Sant'Andrea, di Roma: **Al momento, questi risultati sembrano essere abbastanza rassicuranti per la maggior parte delle persone con SM.** Sono in linea con quanto la SIN, insieme ad AISM e alla Federazione Internazionale delle Associazioni SM avevano già pubblicato sulla gestione dell'emergenza da parte delle persone con SM e anche in relazione ai trattamenti innovativi di uso corrente. **Peraltro** - ha continuato Salvetti -

viene confermato che persone con SM con comorbidità, con disabilità e in età avanzata variabilmente combinata sono esposte al rischio di una peggiore evoluzione della malattia. Queste persone richiedono quindi una particolare cura nel prevenire l'infezione.

Il monitoraggio e l'aggiornamento dei dati continueranno per tutta la durata dell'epidemia. Sarà inoltre fornita la prevalenza della SM tra i casi che hanno sviluppato COVID-19, quando verrà messo in atto un sistema per verificare che tutti i casi di SM positivi vengano rilevati ha sottolineato il Prof. Francesco Patti dell'Università di Catania, coordinatore del Gruppo di Studio Sclerosi Multipla della SIN.

Tra i Paesi occidentali, l'Italia è stata tra le prime a sperimentare gli effetti della pandemia di COVID-19 ha affermato il Dott. Nicola De Rossi, neurologo degli Ospedali Civili di Brescia, P.O. Montichiari (BS).

L'impatto complessivo in tutta Italia è stato tragico, come noto, in particolare nell'Italia del nord. Tuttavia questo ha consentito ai ricercatori italiani, in particolare ai medici ricercatori di queste regioni più colpite, nonostante la terribile emergenza clinica, di studiare l'infezione di COVID-19 e questi sono i primi dati disponibili al mondo su

SM e COVID-19.

L'obiettivo dell'iniziativa internazionale MuSC-19 in corso è proprio quello di fornire dati per contribuire a definire una strategia a medio e a lungo termine per le persone affette da SM nelle diverse fasi di evoluzione di questa pandemia, con particolare riguardo alle diverse terapie seguite. Inoltre, le informazioni derivanti da questo studio potrebbero essere utili anche per altre patologie.

In questo scenario - ha affermato il Prof. Mario Alberto Battaglia, Presidente della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - per far fronte ai problemi più urgenti e pianificare una risposta a lungo termine ai cambiamenti che la pandemia COVID-19 impone nella vita e sull'assistenza sanitaria delle persone con SM, l'Associazione dei pazienti AISM con la sua Fondazione (FISM) e il Gruppo di studio sulla SM della Società Italiana di Neurologia (SIN) hanno, già dalle prime settimane dell'epidemia, istituito un Programma di attività per affrontare l'emergenza a breve, medio e lungo termine anche relativamente alle tematiche di sanità pubblica e di advocacy. Il Prof. Gioacchino Tedeschi, Presidente della Società Ita-

liana di Neurologia, ha descritto il Programma: Il programma è stato realizzato secondo i suggerimenti ricevuti da un gruppo di diversi neurologi che operano in condizioni di elevata emergenza e da rappresentanti di AISM e FISM e costituisce un esempio di collaborazione virtuosa tra una società scientifica e un'associazione di persone con una malattia neurologica. Questa attività di ricerca ed assistenza è anche possibile grazie all'AISM e alla rete dei Centri clinici di riferimento per la SM in Italia, una realtà unica nel panorama internazionale, che in Italia è attiva dal 1996. Questa rete da sempre permette di affrontare i temi scientifici che riguardano la SM in modo collegiale su tutto il territorio nazionale. Per la raccolta dei dati sui casi COVID-19 e SM è stata creata la piattaforma specifica MuSC-19, donata da Roche, per far fronte all'emergenza. "La piattaforma è accessibile, previa registrazione, a tutta la comunità scientifica interessata a raccogliere questo tipo di dati, indipendentemente dalla loro nazionalità e disponibilità a partecipare a questa o ad altre iniziative collaterali di raccolta di dati clinici e campioni biologici" ha dichiarato la

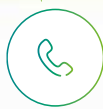
Prof.ssa Maria Pia Sormani dell'Università di Genova, che gestisce la piattaforma MuSC-19.

I dati sull'infezione COVID-19 nelle persone con SM continuano ad essere raccolti dai Centri clinici attraverso una cartella clinica elettronica. Il set di dati di base include caratteristiche cliniche e demografiche e informazioni sui trattamenti modificanti la malattia. Per essere inclusi, i pazienti devono presentare sintomi e segni di infezione da COVID-19, con o senza un test positivo (tamponi nasali e faringei).

Il collegamento con il Registro Italiano Sclerosi Multipla, che attualmente annovera più di 60.000 persone con SM in Italia, permetterà di derivare importanti informazioni di tipo epidemiologico. Per le persone con SM è importante avere dalla ricerca scientifica indicazioni che abbiano una ricaduta concreta sulle scelte di trattamento e di vita e noi portiamo alla ricerca le nostre esperienze di malattia: per questo invito tutte le persone che hanno affrontato l'infezione a domicilio a raccontare la loro esperienza ai ricercatori, anche attraverso i loro medici di base ha concluso Francesco Vacca, Presidente Nazionale AISM.

**SITO WEB**

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

**TEAM**

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

**APP**

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

**PROGRAMMA**

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

Da sempre
ti siamo vicini.

Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

Al fianco del paziente e del centro SM.



MERCK

Medicina di genere: specificità nella donna con sclerosi multipla

Cristina Zuliani

Centro Sclerosi Multipla UOC Neurologia - Mirano (VE)

Introduzione alla Medicina di Genere

Con il termine di “genere” ci si riferisce alla complessa interrelazione e integrazione tra il sesso, dato dalle caratteristiche biologiche (genetiche, anatomiche, endocrine) di un individuo, che sono universali ed immutabili in quanto geneticamente determinate, e le caratteristiche psichiche, sociali e culturali che ogni società considera specifiche per i due sessi.

La medicina ha sempre cercato di porsi in modo neutrale rispetto al genere, riconoscendo una specificità a quello femminile solo in relazione alla riproduzione. Dagli anni Novanta in poi però, vi è stato un profondo cambiamento e si è iniziato a studiare l'impatto delle variabili biologiche, ambientali, culturali, psicologiche e socio-economiche determinate dal genere su fisiologia, patologia e caratteristiche cliniche delle malattie, su risposta alle terapie e reazioni avverse ai farmaci. La Medicina di Genere (MdG), o

più precisamente genere-specifica, rappresenta un nuovo approccio nella cura della persona, e può essere definita in base all'indicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come:

La scienza che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione socio-economica e culturale) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica delle patologie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna.

Offre la garanzia, in modo sostenibile, di equità nella pianificazione scientifica, nella programmazione dei processi di cura e nell'organizzazione dell'assistenza, ed è il presupposto fondamentale della medicina “personalizzata” o “di precisione”.

La Sclerosi Multipla (SM) può essere considerata il paradigma di una patologia che presenta peculiarità di genere, sia in termini di suscettibilità alla malattia, che di

caratteristiche cliniche e risposta ai trattamenti. Inoltre, come verrà approfondito di seguito, oltre i due terzi delle persone colpite appartiene al sesso femminile, per cui parlare di SM significa confrontarsi con delle specificità di genere e con il grande impatto che sul piano sanitario, sociale, lavorativo e affettivo ha in donne giovani, dato che la malattia esordisce nella maggior parte delle pazienti ad un'età compresa tra i 20 ed i 40 anni.

Differenze di genere nell'incidenza della SM e ruolo degli ormoni sessuali

Come in altre malattie immuno-mediate, anche nella SM, già descritta da Jean Martin Charcot nelle sue “lezioni del martedì” alla Salpêtrière come “maladie de femmes”, vi è una netta prevalenza nel sesso femminile ⁽¹⁾, con un costante incremento negli ultimi decenni del rapporto femmine/maschi, passato nelle forme *Relapsing-Remitting* (RR) di malattia da 2.3:1 a 3.1:1.

Tale rapporto presenta comunque differenze a seconda della fascia di età di esordio della malattia, con valori fra 1.4-1.8:1 nelle forme ad esordio dopo i 50 anni (esordio tardivo), e senza un *bias* di genere nelle forme ad esordio prepuberale ⁽²⁾.

L'eziopatogenesi della SM non è ancora ad oggi del tutto conosciuta, ma è ormai accertato essere espressione dell'interazione tra fattori genetici ed ambientali.

Alla base dell'incremento di incidenza verificatosi selettivamente nelle donne in un arco temporale relativamente breve, a fronte di tassi pressoché invariati negli uomini, è più probabile vi sia una combinazione di modificazioni dello stile di vita e/o fattori ambientali, insieme a meccanismi epigenetici, piuttosto che fattori genetici.

Fra i candidati responsabili: l'aumento dell'abitudine al fumo nelle donne, modificazioni dietetiche con aumento del tasso di obesità, la minor esposizione al sole con maggior utilizzo di filtri protettivi, causa di carenza di Vit. D, il minor numero di gravidanze ed in età più avanzata, l'anticipazione progressiva negli anni della pubertà, tutti fattori che sono riconosciuti aumentare la suscettibilità alla malattia ⁽³⁾.

Ruolo degli ormoni sessuali

È noto come gli ormoni sessuali (estrogeni, progesterone, androgeni e prolattina) giochino un ruolo essenziale nel determinare il dimorfismo sessuale dello sviluppo cerebrale; dal momento che le cellule del sistema immunitario presentano recettori per tali ormoni, è possibile che possano influenzarne la funzione, e giocare quindi un ruolo chiave nella patofisiologia della SM e nel determinarne una diversa

suscettibilità e decorso in base al genere ⁽⁴⁾. Il ruolo chiave degli ormoni sessuali è supportato anche dal diverso rapporto di prevalenza della malattia fra i due sessi secondo la fascia di età di insorgenza (esordio infantile, classico, tardivo), l'effetto protettivo del numero di gravidanze sul rischio di sviluppare la malattia e di determinare una progressione più lenta della disabilità rispetto alle nullipare. Gli estrogeni, inoltre, renderebbero nella donna maggiormente efficace il ruolo protettivo della Vit. D ⁽²⁾. Recentemente è stato segnalato come maschi con disforia di genere presentino un aumento della suscettibilità alla malattia, probabilmente per i trattamenti ormonali cui devono sottoporsi durante il passaggio dal sesso maschile a quello femminile ⁽⁵⁾.

Vi sono delle differenze di genere anche per quanto riguarda la predisposizione genetica alla malattia, con un rischio maggiore di 2-3 volte di ammalarsi se si ha una sorella con SM (e non un fratello), e di trasmettere la malattia ai figli se il genitore affetto è il padre anziché la madre. Oggi sappiamo, infine, che l'intestino è il maggior organo immunitario del corpo, esposto quotidianamente a fattori ambientali che contribuiscono a mantenere uno stato di immunotolleranza, e dati della letteratura sempre più corposi indicano come vi sia un'interazione genere-dipendente fra ormoni sessuali e microbioma, con effetti sul sistema immunitario di tipo infiammatorio/autoreattivo o tollerogenico.

Specificità cliniche

Oltre che nell'incidenza, la SM presenta differenze di genere anche nelle sue manifestazioni cliniche e nel decorso. Le donne tendono ad ave-

re, rispetto agli uomini, un esordio più precoce di malattia e un tasso di ricadute maggiore ma con miglior recupero, con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) caratterizzata dalla presenza di un maggior carico lesionale infiammatorio.

Gli uomini, al contrario, presentano un maggior rischio di avere un fenotipo Primariamente Progressivo (PP), e nelle forme RR uno scarso recupero dopo il primo attacco, un più rapido accumulo di disabilità, con maggior interessamento dei sistemi funzionali cerebellare, tronco-encefalico, piramidale e cognitivo, una maggior rapidità nel raggiungere la forma Secondaria Progressiva (SP), e nel complesso un decorso più aggressivo ⁽⁶⁾; il correlato di *neuroimaging* è caratterizzato dalla presenza di atrofia della sostanza grigia, in particolare a livello del talamo, da un maggior rapporto lesionale T1/T2 (minor numero di lesioni in T2 e lesioni che assumono contrasto paramagnetico, espressione di attività infiammatoria, ma maggior numero di esse che evolve in *black holes*, espressione di neurodegenerazione) e da una perdita di connettività funzionale ⁽⁷⁾ (Tab. I).

Il decorso della malattia non presenta, invece, differenze di genere nelle forme di SM pediatrica e ad esordio tardivo ⁽⁶⁾.

Si ipotizza che alcuni dei dimorfismi visti negli aspetti clinici della malattia siano guidati anche da differenze nell'espressione genica, come ad esempio il polimorfismo del gene CD95 e dell'apolipoproteina E (APOE), che sono associati solo nella donna, rispettivamente, ad un aumento del rischio di contrarre la malattia e ad una maggiore rapidità nella progressione ⁽⁸⁾.

Alcune comorbidità psichiatriche

DONNA	UOMO
Incremento prevalenza negli anni	Prevalenza stabile negli anni
Esordio più precoce	Peggior <i>outcome</i>
Maggior tasso di ricadute	Progressione più rapida
Maggior attività infiammatoria RMN	Maggior interessamento tronco-encefalico
Maggior numero di lesioni	Maggior grado di atrofia della sostanza grigia
Maggior numero di lesioni Gadolinio+	Maggior numero di lesioni T1 alla RMN
	Perdita connettività funzionale

Tabella I. Differenze di genere nelle caratteristiche cliniche della SM.

come depressione e disturbi d'ansia (in particolare ansia generalizzata, attacchi di panico e disturbi ossessivo-compulsivi), che si presentano con netta prevalenza nel sesso femminile, possono infine influenzare in modo negativo lo stato di benessere e la Qualità di Vita (QoL) delle pazienti, ed in modo indiretto accentuare alcuni sintomi della malattia.

Genere e terapie modificanti il decorso della malattia

Anche la farmacologia risente di differenze di genere. Alcuni aspetti fisiologici (altezza, peso, percentuale di massa magra e grassa, quantità di acqua, pH gastrico) sono differenti nei due sessi, e possono influenzare parametri farmacocinetici (assorbimento, biodisponibilità, metabolismo, distribuzione, eliminazione dei farmaci), e farmacodinamici⁽⁹⁾. Tuttavia, solo dalla fine degli anni '80 la tematica del "genere" è stata inclusa nella sperimentazione farmacologica e nella ricerca scientifica e le donne hanno iniziato ad essere inserite nei *trials* clinici, introducendo di fatto il concetto di Farmacologia di Genere (FdG), definibile come "la branca della farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in

funzione del genere", con inclusione anche delle differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (gravidanza, allattamento, etc.) e dall'assunzione di estrogeni-progestinici, come contraccettivi in età fertile e come terapia ormonale sostitutiva in menopausa. Negli ultimi anni, le opzioni terapeutiche per la SM sono notevolmente aumentate, e ad oggi sono disponibili oltre 12 terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*), con differenti profili di efficacia e sicurezza. Nell'ottica della "medicina di precisione", vi è stato poi un crescente interesse verso l'individuazione di marcatori genetici e biologici che possano essere di aiuto nel predire la risposta al trattamento già all'esordio clinico della malattia. Nonostante ciò, le differenze di efficacia e sicurezza delle DMTs in relazione al genere sono state raramente indagate nei *trials*, ed i pochi dati a disposizione, dai quali è possibile trarre scarse conclusioni certe, sono ottenuti per lo più dalle analisi *post-hoc*.

In uno studio multicentrico italiano, datato ma su un campione numeroso di pazienti trattati anche per oltre 4 anni con interferone beta (IFNβ)⁽¹⁰⁾, si è osservato come nei maschi vi

fosse un rischio significativamente minore rispetto alle femmine di manifestare una prima ricaduta, ma maggiore di raggiungere l'incremento di 1 punto all'EDSS. Dall'analisi di sottogruppi negli studi AFFIRM e SENTINEL, l'efficacia di natalizumab sulla *relapse rate* risultava equivalente fra i due sessi, mentre sulla progressione della disabilità lo era, in modo significativo, solo nel sesso femminile⁽¹¹⁾.

Anche negli studi registrativi di ocrelizumab non vi erano differenze di genere nella riduzione della *relapse rate* nella forma RR di malattia, mentre nella forma PP l'efficacia risultava maggiore negli uomini rispetto alle donne, che manifestavano un tasso di progressione a 12 settimane sovrapponibile al gruppo placebo⁽¹²⁾.

È noto come in generale vi sia una maggiore frequenza di reazioni avverse ai farmaci nel sesso femminile; nella SM, pur in assenza di dati in proposito, vi sono possibili effetti collaterali specifici di alcune DMTs, come ad esempio la lipoatrofia da glatiramer acetato, il *flushing* da dimetilfumarato e l'assottigliamento dei capelli da teriflunomide, che possono essere più difficili da tollerare per il sesso femminile, riducendo l'aderenza al trattamento.

Maternità

Desiderare e decidere di avere un figlio rappresenta forse la decisione più importante, impegnativa e fonte di preoccupazione per una coppia, e lo è maggiormente se uno dei due partner, in particolare la donna, è affetto da una malattia cronica ed imprevedibile come la SM, la cui insorgenza peraltro, solitamente, coincide proprio con l'età fertile della donna, momento in cui si delineano i progetti di vita relativi al costruirsi una famiglia e diventare genitori. Il clinico deve affrontare con la coppia una serie di problematiche che richiedono un programma di pianificazione responsabile, e che riguardano in particolare: il rischio di trasmettere la malattia ai figli, la gestione della gravidanza, del puerperio e delle terapie, la “competenza genitoriale” con la malattia (Tab. II). Nonostante ciò, la nascita di un figlio rappresenta per la donna con SM una opportunità di gioia ed una nuova prospettiva di vita, con un allontanamento psicologico dalla condizione di malattia.

Funzione riproduttiva e trattamenti per la fertilità

Problemi di fertilità sono presenti nel 10-20% delle coppie della popolazione generale dei Paesi occidentali. La SM non sembra compromettere ulteriormente la funzione riproduttiva, se si escludono le disfunzioni sessuali, che possono avere un effetto negativo sui tentativi di concepimento; alcuni dati riportano una minore riserva follicolare ovarica nelle donne ammalate rispetto alle sane, che può essere ulteriormente compromessa dall'esposizione a terapie immunosoppressive citotossiche. Le tecniche di riproduzione assistita richiedono tratta-

PIANIFICAZIONE DI GRAVIDANZA

Fertilità e sviluppo fetale

Rischio genetico

Counselling di base

Impatto della gravidanza sul decorso della SM a breve e lungo termine

Impatto della SM sulla capacità di prendersi cura del figlio

Carico economico e sociale legato alla genitorialità

Utilizzo delle DMTs e periodi di *wash-out*

GRAVIDANZA

Attività di malattia

Uso delle DMTs

Valutazione e trattamento di ricadute e sintomi

Parto ed anestesia

POST-PARTUM

Attività di malattia

Allattamento al seno

Uso delle DMTs

Impatto sullo sviluppo del neonato

Tabella II. Problematichette correlate alla gestione della gravidanza nella SM.

menti ormonali a base di agonisti od antagonisti dell'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH), ormoni follicolo-stimolante (FSH) e luteinizzante (LH), progesterone, che nel complesso non sembrano aumentare il rischio di recidive, ad esclusione degli agonisti del GnRH.

Gravidanza

Fino a 20 anni fa, alle donne con SM veniva sconsigliato fortemente di affrontare una gravidanza, ma da allora molto è cambiato e ora è ormai noto come sia possibile pianificare una gravidanza con serenità.

Fondamentale, in tal senso, è stato lo studio osservazionale multicentrico PRIMs (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*)⁽¹³⁾, che ha fornito le risposte più esaustive sull'argomento, evidenziando una riduzione della *relapse rate* di circa il 70% durante

la gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre. Questo perché la gravidanza rappresenta un periodo di immunotolleranza per la donna, come protezione dal rigetto del feto, mediata da alti livelli di estrogeni, in particolare estradiolo, progesterone ed androgeni; il progesterone, in particolare, agirebbe sui meccanismi della risposta immunitaria con aumento delle cellule T regolatorie (*Treg*) e *shift* da un profilo immunitario di tipo Th1 (pro-infiammatorio) ad un profilo di tipo Th2 (anti-infiammatorio).

Altri meccanismi addizionali che possono giocare un ruolo protettivo durante la gravidanza includono la produzione di interferone-tau (*IFN-tau*), strutturalmente simile all'*IFNβ*, da parte dei trofoblasti placentari⁽⁴⁾. È bene comunque pianificare la gravidanza in un momento

di stabilità della malattia in termini di ricadute ed attività neuroradiologica, ed in presenza di un basso livello di disabilità, considerando anche la gestione del potenziale impatto delle DMTs sulla gravidanza stessa e sul feto.

A prescindere dagli effetti sull'attività di malattia, la donna con SM non è esposta a particolari rischi o complicanze gravidiche (ad esempio aborto precoce, morte fetale in utero, malformazioni fetali), eccetto un rischio lievemente maggiore di partorire un bimbo di basso peso, per cause peraltro sconosciute, ed una maggior suscettibilità ad avere stipsi e ad infezioni urinarie in presenza di disfunzioni sfinteriche preesistenti. Anche il travaglio ed il parto non presentano maggiori problematiche, e tutte le forme di anestesia sono considerate sicure ⁽¹⁴⁾.

Puerperio

Durante il puerperio si verifica un aumento di 3 volte del rischio di ricadute rispetto all'anno precedente la gravidanza, che correla con il grado di disabilità presente all'inizio della gravidanza stessa; a partire dal terzo trimestre successivo al parto, vi è poi un ritorno a valori medi del tasso di ricadute pre-gravidanza, e non vi sono nel complesso effetti negativi sulla progressione della disabilità nel breve e lungo termine. Queste fluttuazioni sono da attribuire alla caduta improvvisa dei livelli di estrogeni, progesterone e glucocorticoidi, che si verifica nel *post-partum*, ed al rapido ritorno della funzione immunitaria allo stato pre-gravidanza, con un fenomeno tipo "sindrome da immunoricostruzione infiammatoria", con *rebound* in numero e funzione delle cellule pro-infiammatorie.

Allattamento

L'allattamento al seno è universalmente raccomandato nei primi sei mesi di vita, per favorire la salute del bambino e la relazione madre-figlio. Durante l'allattamento vi è un aumento di glucocorticoidi, progesterone, ossitocina e prolattina; quest'ultima ha dimostrato avere da una parte un effetto protettivo contro l'eccito-tossicità, e favorire i processi di rimielinizzazione, dall'altra promuovere l'autoreattività cellulo-B mediata. Nella donna con SM il ruolo dell'allattamento al seno è controverso, ma sembra che l'effetto sia più probabilmente neutrale. La scelta della ripresa precoce del trattamento con DMTs verso l'allattamento deve essere soppesata caso per caso nel contesto di un processo decisionale condiviso, con un *counseling* orientato verso la reintroduzione precoce della terapia nelle pazienti a maggior rischio ⁽¹⁵⁾.

DMTs

L'uso di qualsiasi farmaco durante la gravidanza deve sempre far considerare attentamente il possibile rischio di malformazioni e complicanze per il nascituro. Per la donna con SM in età fertile, la discussione sul profilo beneficio/rischio delle DMTs prima, durante e dopo la gravidanza dovrebbe svolgersi idealmente già al momento della diagnosi, e la scelta terapeutica più appropriata da prendere in considerazione se vi è in progetto di maternità in un breve orizzonte temporale, sempre se compatibile con il tipo di evoluzione della malattia. La durata del *wash-out* prima del concepimento, la possibilità di utilizzo durante la gravidanza, il tempo per la ripresa dopo il parto in base al rischio di *rebound* dell'attività di malattia de-

vono essere analizzati per ogni farmaco, tenendo in considerazione da una parte la severità della malattia ed il rischio di ricadute, dall'altro il potenziale impatto del trattamento sulla gravidanza ed i rischi per il feto. Senza entrare nel dettaglio delle singole DMTs, ci sono farmaci iniettivi di prima linea di consolidata esperienza e a basso profilo di rischio (interferone-beta, glatiramer acetato), considerati attualmente complessivamente sicuri fino al momento del concepimento e per i quali è stata recentemente eliminata anche la controindicazione d'uso durante la gravidanza e l'allattamento, se ritenuto necessario. Altri farmaci di seconda linea, come natalizumab, per i quali in presenza di alta attività di malattia e rischio di *rebound* dopo sospensione, è possibile proseguire il trattamento fino al termine del secondo trimestre di gravidanza (nel terzo può indurre alcune anomalie ematologiche).

Vi sono, infine, altri farmaci di più recente introduzione, sia di prima che di seconda linea, per i quali è previsto un differente periodo di *wash-out* o intervallo dall'ultima somministrazione, perché considerati tossici per il feto o perché mancano dati consolidati sulla loro sicurezza in gravidanza. Per questo, la gestione della terapia deve essere attentamente considerata nel singolo caso, e la ripresa precoce del trattamento consigliata in presenza di donne con alta attività di malattia prima della gravidanza ⁽¹⁶⁾.

Sessualità e rapporti di coppia

I disturbi della sfera sessuale, funzione complessa che integra la componente biologica neuro-ormonale con quella psicologico-culturale, so-

no frequenti nella SM, con una prevalenza riportata variabile dal 30 al 70%, nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale. Sono più comuni e di maggiore entità nel sesso femminile, dove correlano con grado di disabilità, età, forma PP di malattia e sintomi come depressione, disturbi minzionali, *fatigue* e problemi cognitivi; non sembrano invece avere una relazione con durata di malattia, forma SP e disturbi intestinali. Rappresentano una fonte di disagio ed insoddisfazione, con effetti negativi sulla QoL delle pazienti e sui rapporti di coppia. La loro natura è multidimensionale e multifattoriale e possono essere concettualmente caratterizzati in base al loro livello di influenza in:

- **Primari:** espressione diretta delle lesioni multifocali encefaliche e midollari, che possono interferire a vari livelli sui centri e le vie nervose implicati nelle diverse fasi della risposta sessuale; sono rappresentati da deficit di erezione ed eiaculazione nel maschio, di lubrificazione vaginale nella femmina; da calo della libido, difficoltà a raggiungere l'orgasmo e deficit di sensibilità genitale in entrambi i sessi.
- **Secondari:** dipendenti da sintomi correlati alla malattia quali *fatigue*, contratture muscolari, disturbi urinari ed intestinali, parestesie dolorose, disturbi cognitivi, oppure dovuti all'utilizzo di farmaci che come effetto collaterale possono interferire con le funzioni sessuali ed il desiderio (ad esempio, antidepressivi ed antiipertensivi).
- **Terziari:** legati alle ripercus-

sioni della malattia in ambito psico-sociale e culturale, che possono interferire con la sessualità: depressione, ansia, perdita di fiducia e speranza, modificazioni della propria immagine corporea e del proprio ruolo familiare, sociale e lavorativo, calo di autostima, pregiudizi sulla disabilità, aspettative di *performance*, tutti fattori che possono distorcere le dinamiche della relazione di coppia.

I sintomi riportati più frequentemente dalle pazienti sono un'insufficiente lubrificazione vaginale con dispareunia, una ridotta sensibilità e, in percentuale maggiore rispetto agli uomini a parità di caratteristiche di malattia, un calo della libido e incapacità o difficoltà nel raggiungere l'orgasmo⁽¹⁷⁾.

La relazione di coppia trova in una malattia cronica come la SM numerose sfide: già il momento della diagnosi ha un profondo impatto sulla vita familiare e può essere responsabile di un cambiamento nella relazione con il proprio partner. I dati su differenze di genere nella prevalenza di separazione/divorzio sono pochi ma, anche se talora contrastanti, documentano nel complesso che il rischio è maggiore se il *partner* ammalato è la donna; gli uomini sono anche meno propensi ad iniziare una relazione sentimentale o a sposarsi con una persona affetta da SM, per cui risulta evidente come per la donna possa essere più difficile poter allacciare relazioni stabili e durature.

Problematiche psicosociali

La SM ha una grande interferenza in ogni ambito esistenziale, dal lavoro alla famiglia, dalla sfera intima ai progetti personali, con un impac-

to emotivo molto profondo che determina una serie di conseguenze fisiche, psicologiche e sociali sulle persone ammalate, ma anche sui familiari, e con una possibile influenza negativa sulla QoL.

Le differenze di genere sull'impatto della malattia in ambito psicosociale sono state poco indagate ed i dati a disposizione non sono sempre concordanti, ma emergono degli elementi comuni per quanto riguarda il genere femminile, che manifesta bisogni e ha esperienze di vita con la SM diversi rispetto a quello maschile. Le donne, infatti, devono gestire quotidianamente le sfide della convivenza con la malattia che si aggiungono ai carichi imposti dai ruoli di partner, lavoratrici, madri o figlie. Nel processo di adattamento, le donne sembrano avere più risorse ed utilizzare strategie di *coping* più funzionali, ed anche nelle fasi più avanzate di malattia riescono a mantenere una maggiore autonomia, avere la percezione di un migliore stato di salute e una maggiore capacità di resilienza; tendono poi a seguire maggiormente regimi dietetici e stili di vita sani. Già dal momento della diagnosi, ma maggiormente con l'aumentare della disabilità fisica, le donne tendono però a ridurre le uscite di casa e la partecipazione ad attività sociali; presentano, inoltre, elevati livelli di ansia e sintomi depressivi, che sono determinanti maggiori della salute percepita.

Lavoro

Il tema del lavoro riveste particolare interesse per le persone con SM, ponendosi come preconditione di inclusione sociale. I pochi studi a disposizione non sembrano evidenziare differenze fra i due sessi, ma le donne sono spesso costrette a su-

bire, tanto nell'inserimento quanto nello svolgimento del rapporto di lavoro, una discriminazione "doppia" derivante dall'interazione tra la discriminazione dovuta alla disabilità e al fatto di essere donne. Già a breve distanza dalla diagnosi, ma in modo più consistente con l'avanzare della disabilità, una buona percentuale di esse deve modificare il proprio *status* lavorativo a causa della malattia, abbandonando il lavoro, riducendone l'orario o dovendo cambiare mansione. Il mantenimento del lavoro è correlato in modo significativo alla presenza di supporto familiare e da parte dei colleghi e, soprattutto, dall'aver un partner e un basso carico familiare

(ad esempio, genitori anziani da accudire e figli) ⁽¹⁸⁾.

Considerazioni conclusive

La SM è una malattia che presenta differenze di genere in molti degli aspetti che la caratterizzano, dalla suscettibilità al decorso, espressione di una complessa interazione di fattori genetici, ormonali ed epigenetici. Le donne devono affrontare delle problematiche specifiche, che coinvolgono molteplici aspetti essenziali e possono avere un impatto negativo in ambito familiare, lavorativo e psicosociale.

I disturbi della sfera sessuale sono frequenti, possono essere fonte di grave disagio ed insoddisfazio-

ne per la donna e compromettere le relazioni di coppia. I progetti di genitorialità sono altamente rilevanti per le pazienti e richiedono considerazioni attente da condividere con il partner ed il clinico di riferimento. La gravidanza è sicura sia per la madre che per il bambino, con qualche criticità a seconda della terapia seguita e della severità della malattia, per cui va pianificata attentamente, cercando un equilibrio tra il desiderio di diventare genitori e il mantenimento della stabilità clinica e neuroradiologica. La qualità delle relazioni sociali ed il mantenimento del proprio ruolo familiare e lavorativo possono contribuire ad un buon adattamento alla malattia ■

Bibliografia

- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9:520-32.
- Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(4):237-48.
- Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12 Suppl):3-9.
- Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis. *Immunology.* 2019;156(1):9-22.
- Pakpoor J, Wotton CJ, Schmierer K, et al. Gender identity disorders and multiple sclerosis risk: a national record-linkage study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1759-62.
- Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol.* 2013;149(2):201-10.
- Schoonheim MM, Hulst HE, Landi D, et al. Gender-related differences in functional connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(2):164-73.
- Kantarci OH, Hebrink DD, Achenbach SJ, et al. Association of APOE polymorphisms with disease severity in MS is limited to women. *Neurology.* 2004;62(5):811-4.
- Houtchens MK, Bove R. A case for gender-based approach to multiple sclerosis therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2018;50:123-34.
- Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al; MSDN Study Group. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IF-Nbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(5):578-85.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405-15.
- Montalban X, Gold R, Thompson A, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-60.
- Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1849-58.
- Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess.* 2020;9(1):20-36.
- Polat Dunya C, Tulek Z, Uchiyama T, et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neuro-Urodyn.* 2020;39(1):83-95.
- Ploughman M, Collins K, Wallack EM, et al; Health, Lifestyle, and Aging with MS Canadian Consortium. Women's and Men's Differing Experiences of Health, Lifestyle, and Aging with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2017;19(4):165-71.

Gravidanza e allattamento: la gestione delle terapie modificanti il decorso della sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Centro Sclerosi Multipla, "Ospedale degli Infermi di Biella"

Introduzione

Il 70-75% dei soggetti con Sclerosi Multipla (SM) è di sesso femminile, con forte preferenza genere specifica. Il tipico paziente è una giovane donna, in età fertile, tra i 20 e i 40 anni, con un picco iniziale di patologia, in un'età compresa tra i 28 e i 30 anni⁽¹⁾. Essendo la SM una malattia cronica, la procreazione ha un impatto estremamente rilevante sulla qualità della vita della donna.

L'andamento naturale della SM in gravidanza

Prima del 1950, alle donne con SM si consigliava di non avere figli. Si riteneva, infatti, che la gravidanza e il travaglio peggiorassero il decorso della SM. Gli studi condotti negli ultimi due decenni hanno radicalmente capovolto quest'ottica e hanno dimostrato con certezza che la gravidanza non modifica l'andamento a lungo termine della malattia.

Il primo e anche il più ampio lavoro di riferimento europeo sulla storia naturale della SM nelle donne in gravidan-

za è di un gruppo francese⁽²⁾ e risale al 1998; coinvolse 254 donne, per un totale di 269 gravidanze in 12 Paesi europei. Lo studio PRIMS (*PR*egnancy *I*n *M*ultiple *S*clerosis) era uno studio osservazionale multicentrico prospettico, progettato per determinare gli effetti della gravidanza e del *post-partum* sul decorso della malattia, confrontando il tasso di ricadute in ogni trimestre, durante la gravidanza e

nell'anno successivo al parto. Il lavoro documentò una diminuzione del 70% nel tasso di ricadute durante la gravidanza, rispetto all'anno precedente il concepimento, soprattutto nel terzo trimestre. Dimostrò un significativo incremento del rischio di ricadute nel puerperio, mentre nel periodo successivo l'attività della malattia tendeva a tornare al livello precedente la gravidanza (Fig.1, A e B).

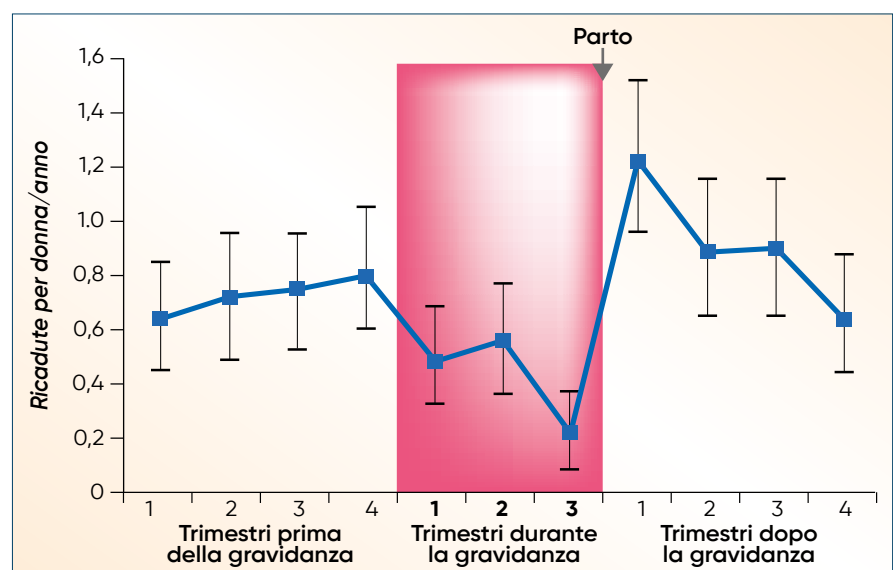


Figura 1A. Tasso annualizzato di ricadute prima durante e dopo la gravidanza (mod. da Ref. 3).

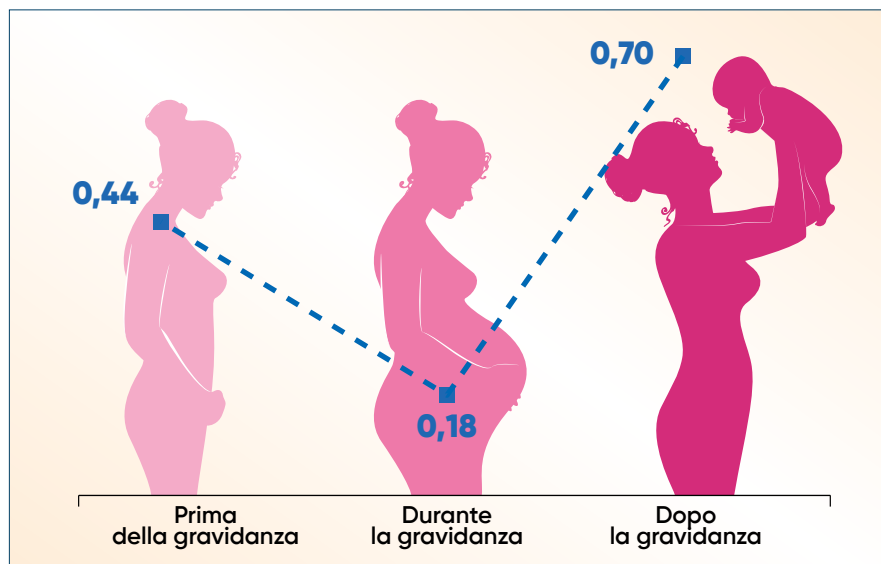


Figura 1B. Tasso annualizzato di ricadute prima durante e dopo la gravidanza (mod. da Ref. 3).

Evidenziò anche che né l'allattamento né l'analgesia epidurale avevano un effetto negativo sul tasso di ricidiva o sulla progressione della disabilità nella SM. L'effetto a lungo termine di una gravidanza sul decorso della SM è ancora oggetto di discussione. Le donne che hanno un bambino dopo l'insorgenza della SM raggiungono il punteggio EDSS 6.0 (hanno necessità di un appoggio monolaterale durante la deambulazione) molto più lentamente rispetto a quelle che non hanno avuto figli (HR 0,61; IC 95%: 0,37-0,99) ⁽⁴⁾. È probabile che questa differenza sia da ricondurre al fatto che le donne che presentano un livello di attività di malattia minore hanno una maggior propensione ad avere prole e non che un figlio possa comportare nel tempo una minore progressione della malattia nella madre affetta da SM ⁽⁵⁾. In ogni caso, la maternità non influenza negativamente la progressione della malattia nel lungo termine. Pertanto, si può affermare che la gravidanza induce nella donna uno stato di tolleranza immunitaria, tramite uno stato immunosoppressivo, primariamente legato alla produzione degli ormoni estrogeni e progesterone-

ne che contrasterebbero, nelle pazienti affette da malattia demielinizzante, l'aggressività dei linfociti T nei confronti della mielina del sistema nervoso centrale (SNC), riducendo l'influenza che il sistema immunitario gioca nella malattia. L'effetto protettivo della gravidanza (in particolare l'ultimo periodo) riflette *in ultimis* una combinazione di fattori materni, fetali e placentari con il ruolo determinante dell'estriolo, prodotto dall'unità placentare ⁽⁶⁾.

Il desiderio di un figlio in una donna con sclerosi multipla

La SM è oggi generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità e la gravidanza ⁽⁷⁾. Tuttavia, il neurologo e la sua *équipe* hanno il dovere di aiutare la paziente e il proprio partner a pianificare un concepimento in maniera responsabile con l'obiettivo di "proteggere" la donna e il nascituro; è necessario, quindi, che il progetto di maternità sia condiviso, considerando l'attività di malattia, eventuali disturbi psichiatrici, cognitivi, psicosociali e la presenza di comorbidità. Inoltre, il curan-

te dovrebbe discutere con la coppia le responsabilità e gli impegni futuri relativi alla genitorialità, con l'obiettivo finale di minimizzare i rischi per la donna con SM, per il futuro figlio e per lo stesso nucleo familiare. Dovrà chiarire che la patologia non influisce sulla capacità di concepimento e sul portare a termine la gravidanza, con un decorso fisiologico; rassicurerà la coppia che il feto verrà alla luce sano e che successivamente il bambino crescerà in maniera normale. Non tralascerà di consigliare alla paziente, subito dopo la nascita del neonato, la ripresa del trattamento specifico per la malattia, per l'immediato aumento del rischio di ricadute ⁽³⁾.

Molti Autori ⁽⁸⁾, ormai concordemente, affermano che l'informazione e l'educazione della donna riguardo alla programmazione di un concepimento, è necessario siano intraprese già all'inizio della sua presa in carico, al momento della comunicazione della diagnosi di SM. La prima scelta terapeutica, anzi, dovrebbe già prendere in considerazione il desiderio della paziente di intraprendere una gravidanza a breve termine, poiché la diagnosi spesso coincide, oggi, con l'inizio di una terapia.

Per meglio comprendere le caratteristiche del decorso della malattia, il neurologo dovrebbe suggerire alla paziente di pensare ad un concepimento almeno un anno (meglio due) dopo l'esordio della malattia e l'inizio di un trattamento; l'assenza di nuove ricadute e la stabilizzazione della RMN (assenza di nuove o allargate lesioni in T2 o lesioni Gd+) permetteranno di programmare una gravidanza in discreta sicurezza; è chiaro che la durata di tale osservazione va comunque personalizzata e adattata all'evoluzione clinica e alla tipologia del trattamento scelto.

Gravidanza e allattamento in donne con SM: *Disease-Modifying Therapies (DMTs)*

Ad una giovane donna alla quale è stata appena diagnosticata la SM, desiderosa di avere quanto prima un figlio, ma riluttante ad una terapia specifica, il neurologo dovrebbe spiegare che un precoce trattamento con terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs), nei due anni precedenti una gravidanza, correla con un basso tasso di ricadute nel puerperio.

Nella *treatment era* della SM ciò è stato dimostrato da vari Autori, e cito in particolare il recente studio di Vukusic⁽⁹⁾. Una scelta terapeutica condivi-

sa, in vista di un possibile gravidanza, si inquadra nella crescente disponibilità, negli ultimi anni, di farmaci per la SM. La classificazione delle DMTs (1979) da parte della *Food and Drug Administration* (FDA), in 5 categorie in base al rischio del loro uso in gravidanza (A, B, C, D e X), così come per il periodo di allattamento al seno del bambino, per il loro possibile passaggio nel latte materno (L1; L2; L3; L4; L5), è ormai superata. La FDA l'ha abbandonata perché non sufficiente a rappresentare pienamente la complessa interazione tra farmaci-donna-feto-neonato. Dal 30 giugno 2015, infatti, negli RCP di ogni singolo pro-

dotto, compaiono delle indicazioni di carattere descrittivo sui rischi e benefici della prescrizione delle DMTs, durante la gravidanza e l'allattamento, al fine di facilitare la decisione circa il loro utilizzo. Il trattamento più appropriato per una paziente con SM che programma una gravidanza dovrebbe essere identificato considerando la gravità della malattia e il rischio di ricadute nella madre, oltre che il potenziale impatto dei farmaci sulla gestazione e sul nascituro⁽⁸⁾.

La tabella I fornisce alcuni suggerimenti circa l'impiego delle DMTs in donne affette da SM che desiderino pianificare una gravidanza⁽¹⁰⁾.

DMTs	DOSAGGIO	VALUTAZIONI SULL'USO IN GRAVIDANZA	WASH-OUT PREGRAVIDICO	USO IN GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO AL SENO
Interferone beta (IFNβ)	<ul style="list-style-type: none"> • IFNβ-1b SC 250 µg a giorni alterni • IFNβ-1a IM 30 µg/sett. • PEG IFNβ-1a SC125 µg ogni 2 settimane • IFNβ-1a SC 44 o 22 µg 3 volte/settimana 	C/Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Probabilmente accettabile	Probabilmente accettabile (livelli 0,006% della dose materna)
Glatiramer acetato	40 mg SC 3 volte/settimana, o 20 mg/die SC	B/Categoria 2	Non necessario	Probabilmente accettabile	Probabilmente accettabile
Fingolimod	PO 0.5 mg/die	C/Categoria 2	2 mesi	Non usato	Evitare (no dati)
Teriflunomide	PO 14 mg/die (anche 7 mg negli USA)	X/Categoria 1 (la gravidanza va esclusa prima dell'uso)	Procedura di eliminazione accelerata (fino a livelli ematici < 0,02 µg/ml)	Non usato	Evitare (no dati)
Dimetil fumarato	PO 240 mg 2 volte/die	C/Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Non usato	Evitare (no dati)
Natalizumab	IV 300 mg/mese	C/Categoria 2	Probabilmente non necessario (0-1 mese)	Può essere considerato x pz. ad elevata attività	Presente nel latte materno
Alemtuzumab	IV 12 mg/die per 5 gg nel primo anno, per 3 gg nel secondo anno	C/Categoria 1	4 mesi	Non usato	Evitare (no dati)
Mitoxantrone	IV 12 mg/m ² ogni 3 mesi (tutta la vita max 140 mg/m ²)	D/Categoria 2 (va esclusa la gravidanza prima dell'uso)	6 mesi	Non usato	Evitare (ancora presente nel latte materno a 4 settimane)

SC: sottocutaneo; IM: intramuscolare; PEG: peghilato; IV: endovenoso; PO: per os.

Tabella I. Confronto tra terapie modificanti il decorso della SM.

Le linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM del 2018, emesse congiuntamente dall'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dall'*European Academy of Neurology* (EAN) ⁽¹¹⁾, indicano chiaramente che, in generale, le donne che desiderano una gravidanza dovrebbero essere tutte informate che le DMTs non sono registrate per l'uso in gravidanza e dovrebbero sospendere qualsiasi terapia prima di avviare un tentativo di concepimento.

Tuttavia, nella pratica clinica e da studi *post-marketing*, è emerso che protrarre fino alla conferma della gravidanza la somministrazione di alcuni farmaci, come interferone β (IFN β), glatiramer acetato (GA) o natalizumab (NAT), in donne ad alto rischio di riattivazione della malattia, è un approccio sufficientemente sicuro per la

paziente e per il feto. Inoltre, nelle gestanti con elevata attività di malattia, alcune terapie, e segnatamente il NAT, potrebbero essere mantenute almeno sino alla fine del secondo trimestre di gravidanza, per il rischio concreto di gravi recidive, a seguito dell'interruzione del farmaco.

Recentemente, alcuni aspetti delle citate linee guida ECTRIMS/EAN sono stati ufficialmente recepiti dalle Autorità regolatorie per GA e IFN β .

La scheda tecnica del GA, a proposito dell'uso del farmaco in gravidanza, riporta che i dati disponibili indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale, ma a scopo precauzionale è preferibile evitarne l'impiego, a meno che il beneficio per la madre superi il rischio per il feto ⁽¹²⁾.

La scheda tecnica degli interferoni, prescritti per la SM, invece è stata modificata prevedendo la possibilità della

loro prescrizione durante la gravidanza qualora clinicamente necessario. Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da Registri e dall'esperienza *post-marketing* non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'IFN β prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, l'elaborazione dei dati, relativi alla durata dell'esposizione durante il primo trimestre presenta qualche lacuna; essi infatti furono raccolti quando l'IFN β non era indicato in gravidanza e, a volte, era discontinuato al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali, esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo; i dati a disposizione non permettono di valutare adeguatamente il rischio di aborto

IT/NONNI/0719/0021 - 08/07/2019



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

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

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

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



MERCK

spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'IFN β , ma non ne suggeriscono comunque un aumento⁽¹³⁻¹⁵⁾. Il GA e l'IFN β possono essere proposti per la terapia di *bridging* nelle donne che stanno pianificando una gravidanza e stanno ricevendo trattamenti che richiedono un congruo periodo di interruzione del loro uso come dimetil-fumarato, teriflunomide o fingolimod; questi farmaci, infatti, devono essere sempre sospesi e la contraccezione mantenuta per un adeguato periodo di tempo (a seconda della molecola) prima di programmare una gravidanza⁽¹⁰⁾; per teriflunomide, poi, si deve prevedere l'opportuna accelerazione con la somministrazione di colestiramina o carbone attivo.

Una terapia di *bridging* eviterebbe di esporre le donne ad un prolungato periodo di *wash-out* tra la sospensione della contraccezione e il momento del concepimento. Con una certa sicurezza, la paziente poi potrebbe assumere IFN almeno fino alla fine del primo trimestre di gestazione, quando peraltro si instaura il naturale effetto protettivo della gravidanza⁽⁶⁾. Non vi sono invece dati conclusivi circa l'esposizione al farmaco durante il secondo e terzo trimestre di gestazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel ribadire l'importanza dell'allattamento al seno della prole, afferma che i neonati allattati al seno mostrano un tasso minore di patologie infettive dell'infanzia e di sindromi allergiche, grazie ad un effetto anti-infiammatorio e ad una maggiore tolleranza antigene-specifica indotti dal latte materno; inoltre sarebbero soggetti ad una minore incidenza di patologie autoimmuni, compresa la SM. Il *timing* per la reintroduzione delle DMTs dovrebbe coincidere con il ritorno del ciclo mestruale che determina la ripresa dello *status* fisiologico



della donna al periodo pre-gestazionale. I lavori scientifici⁽⁹⁾ consigliano la ripresa precoce subito dopo il parto (entro tre giorni) della terapia specifica per la SM, venendo meno la tolleranza immunitaria indotta dalla gravidanza, particolarmente in caso di malattia molto attiva nell'anno precedente il concepimento. In particolare, data l'elevata probabilità di ricadute nei primi mesi dopo il parto, il puerperio può rappresentare un periodo difficile per lo specialista di riferimento e per la paziente con SM, limitando e/o condizionando la scelta dell'allattamento al seno. Un approccio pragmatico, basato sull'attento studio dell'iter individuale della malattia, della stabilità clinica e radiologica della patologia e degli effetti sulla salute del feto, può aiutare lo specialista nel *management* clinico di questa tipologia di pazienti. Alle donne con bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, che decidono di allattare al seno, si dovrebbe consigliare l'esecuzione di una risonanza magnetica entro il primo mese dal parto; la presenza di attività di malattia al

neuroimaging dovrebbe indurre la sospensione dell'allattamento e la ripresa della terapia⁽⁸⁾. Non è certo il ruolo protettivo dell'allattamento naturale sulla malattia; secondo alcuni Autori, il desiderio di allattare al seno, in particolare qualora fosse protratto per un lungo periodo (almeno sei mesi), in una donna affetta da SM con una storia clinica di malattia non particolarmente aggressiva, la tutelerebbe nei confronti della riattivazione di malattia, perché si ricreerebbe un ambiente ormonale/immunologico simile a quello della gravidanza⁽¹⁶⁾. Non vi sono dati sufficienti sulla compatibilità delle DMTs e, in particolare delle terapie immunomodulanti di prima linea, con l'allattamento al seno; il passaggio nel latte materno dei farmaci usati nella SM, dai pochi studi disponibili è incerto (vedi Tab. I); non sono stati segnalati comunque eventi avversi relativi all'uso di IFN e GA durante l'allattamento^(11,17). La scheda tecnica degli IFN, prescritti per la SM, è stata recentemente modificata. Vi si afferma testualmente che le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'IFN β nel latte materno,

assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche della molecola, oltre la non segnalazione di particolari eventi avversi, suggeriscono che i livelli di IFN β escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono, quindi, effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Vi è pertanto un'opportunità in più per le donne malate di SM che vogliono allattare al seno, senza rinunciare alla protezione di una terapia specifica ^(15,17).

Conclusioni

Le evidenze scientifiche a disposizione suggeriscono una serie di azioni da intraprendere prima, durante e dopo la gravidanza, concentrandosi

sull'importanza della pianificazione familiare, del *counselling* e delle più opportune scelte terapeutiche da avviare nella specifica situazione, partendo dalla necessità di esercitare un adeguato controllo dell'attività di malattia. Ogni donna va rassicurata sul fatto che la gravidanza non peggiora il corso della malattia, la SM non viene trasmessa geneticamente al figlio (rischio per la prole 2% - 0,3%, rispetto alla popolazione generale), la gestazione rappresenta un periodo di benessere e la SM non preclude la possibilità di una gravidanza normale e di una maternità pienamente vissuta. Sin dalle prime fasi di programmazione di un concepimento, le decisioni terapeutiche nella SM dovrebbero

prevedere una condivisione del processo decisionale con la paziente e il partner, con particolare riferimento al rapporto beneficio/rischio delle terapie, relativo a ciascuna fase. Un'adeguata pianificazione familiare sin dalle prime fasi della malattia è infine importante, poiché come riportato dalla letteratura, fino al 50% delle gravidanze potrebbero essere non ricercate, con comprensibili altre problematiche che donna, neurologo e ginecologo si troverebbero poi ad affrontare. I recenti riscontri scientifici aprono uno spiraglio sull'uso in sicurezza in gravidanza e durante l'allattamento al seno del neonato di terapie di prima linea come IFN e GA o di seconda linea come NAT ■

Bibliografia

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GB, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112 (Pt 1):133-46.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-91.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004; 127(Pt 6):1353-60.
- D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):38-41.
- Miller DH, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(5):527-36.
- Tsui A, Lee MA. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):435-9.
- Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1157-68.
- Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849-58.
- Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):198-210.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
- MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2016). Summary of product characteristics, Copaxone 20 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 02/12/2016. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/>. Accessed 31 January, 2017. MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2017). Summary of product characteristics, Copaxone 40 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 30/03/2017. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/183/smpc>.
- Rebif European Summary of Product Characteristics, January 2020.
- Rebif Pregnancy Registry. [Http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0033874](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0033874).
- Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, et al; European Interferon-beta Pregnancy Study Group. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020 Feb 26. doi: 10.1007/s00415-020-09762-y.
- Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1211-6.
- Ciplea I, et al. Interferon beta/glatiramer acetate treatment during lactation in women with multiple sclerosis. *Neurol* 2018;90(Suppl 15). Poster No:P4,360.
- Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, et al. Interferon- β /glatiramer acetate treatment during lactation in women with Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2018;90 (15 Supplement): P4.360.

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



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



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

MediMay
COMMUNICATION

L'importanza della terapia sintomatica nella sclerosi multipla

Alessandro Leonardi

Centro Sclerosi Multipla ASL1 Imperiese

Introduzione - La terapia sintomatica nella sclerosi multipla non è una terapia con la "T" minuscola

Negli ultimi anni lo straordinario sviluppo di terapie “immuno-eziologiche” per la sclerosi multipla (SM), cioè di terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia, la sua progressione, la sua aggressività, ha radicalmente modificato il quotidiano lavoro del neurologo negli ambulatori dedicati alla SM.

Oggi, fortunatamente, rispetto a solo pochi anni fa, dedichiamo molto più tempo e più energie agli aspetti terapeutici. In occasione di ogni visita, ogni volta che visioniamo una RMN, ogni volta che risentiamo il nostro paziente al telefono, ci chiediamo se la sua terapia è idonea e sufficiente, se dobbiamo pensare ad uno *shift* verso un nuovo farmaco, se la terapia è ben vigilata (sono stati fatti i controlli ematochimici e radiologici del caso, specie per le seconde e terze linee? È stata fatta la visita oculistica, quella cardiologica o dermatologica?).

Ad ogni incontro con i nostri pazienti, ci concentriamo su sempre più numerose variabili cliniche e immunologiche, chiedendoci se la terapia sia diventata inaccettabilmente rischiosa, dato lo stato clinico del paziente, o al contrario se sia nostro dovere effettuare un “salto di intensità” della stessa, alla luce del quadro clinico e/o neuroradiologico. Qual è

lo *status* immunologico ipotetico attuale del nostro paziente, alla luce della serie di trattamenti già effettuati in passato? In effetti, oggi la sequenza possibile di utilizzo, negli anni, dei molteplici trattamenti immuno-eziologici a disposizione, porta a infiniti scenari “paziente-specifici”, che ci stiamo abituando sempre più a dover valutare, ricostruire, ponderare,



ripensare la terapia. Ad ogni rivalutazione, ci chiediamo, in buona sostanza, da che “storia di terapia” viene un paziente e, verosimilmente, verso quale terapia potrebbe dover andare, negli anni futuri. Il concetto di “bilancio rischio-beneficio” diviene sempre più complesso e cruciale. Tutto questo ci qualifica, come neurologi specialisti in sclerosi multipla, ci rende orgogliosi per quanto possiamo offrire, rispetto al passato, ai nostri pazienti e ci spinge ad un aggiornamento scientifico sempre più complesso e stimolante, anno dopo anno. Come molti Autori affermano, in modo più o meno provocatorio: ogni neurologo specialista in SM dovrebbe oggi, per quanto possibile, divenire un “neuro-immunologo”. Tuttavia, tutto questo crescente sforzo potrebbe paradossalmente sottrarre il nostro tempo e le nostre attenzioni ad un altro tipo di terapia, che non va affatto considerata terapia con la “T” minuscola.

Si tratta della terapia sintomatica, cioè della terapia che, pur non modificando la storia naturale della sclerosi multipla, riduce o abolisce uno o contemporaneamente più sintomi causati dalla malattia stessa (un farmaco triciclico, serotoninergico, duale o GABAergico, ad esempio, può migliorare contemporaneamente ansia, sonno, umore, dolore e fatica, nonché eventuali sintomi parossistici).

Principali problemi legati alla terapia sintomatica nella sclerosi multipla

Nella pratica clinica quotidiana, il neurologo deve tenere presenti alcune criticità legate alla terapia sintomatica per la sclerosi multipla.

I sintomi sono tanti: tanti sono nascosti!

Il paziente con sclerosi multipla non

sempre parla spontaneamente e/o a sufficienza con il neurologo dei propri sintomi. Per trovare sicura conferma a tale affermazione, basterà notare in letteratura la variabilità dei dati di prevalenza nella SM di sintomi come fatica, dolore, disturbi parossistici o visivi cronici, turbe sessuali, cognitive o sfinteriche, alterazioni del sonno o dell'umore, ansia, turbe del comportamento ⁽¹⁾.

Il neurologo dovrebbe pertanto, ad ogni visita, eseguire una rapida *check-list* dei principali sintomi potenziali di malattia, considerando sempre che:

- 1) **anche pazienti con EDSS basso spesso hanno sintomi;**
- 2) **molti sintomi non vengono riferiti per pudore** (si pensi all'incontinenza o ai problemi della sfera sessuale);
- 3) **molti sintomi non vengono riferiti per turbe cognitive** (fondamentale, a tale proposito, può essere la presenza di un *caregiver* affidabile). In effetti, la rilevanza di molteplici tipologie di turbe delle funzioni superiori è oggi ben dimostrata in letteratura, e non necessariamente in pazienti con grave disabilità motoria, né con lunga storia di malattia;
- 4) **molti sintomi non vengono intercettati a sufficienza per difficoltà a percepirlili, interiorizzarli** (cosiddetto *insight*) o anche semplicemente esprimerli semanticamente da parte del paziente (si pensi al concetto di depressione, ansia, fatica, disequilibrio/vertigine, ma anche di parestesia/disestesia o disfagia);
- 5) **talora il paziente non parla di un sintomo poiché non lo ritiene correlato alla SM**, o quanto meno non in rapporto diretto (si pensi ad alcuni tipi di dolore, o nuovamente alla fatica, o ancora alle turbe dell'umore o della sessualità);
- 6) **talora il paziente non parla di un**

sintomo poiché non ha alcuna aspettativa o speranza che riferire il problema possa comportare una prospettiva di miglioramento/modifica del suo *status* clinico (si considerino ancora gli esempi paradigmatici della depressione, dei disturbi cognitivi, della fatica e, seppure più raramente, della disfagia).

Per quanto fino ad ora detto, l'elenco di sintomi di SM riportati nella tabella I, e di criticità ad essi legati, non potrà che essere frammentato e parziale, utile forse solo a richiamare la nostra attenzione quotidiana sulla rilevanza, per il paziente, dell'aspetto puramente sintomatologico della malattia.

Il nostro tempo è poco: ogni minuto è prezioso!

Sempre più spesso in letteratura, non solo in ambito neurologico, viene sottolineato il fatto che un paradossale “effetto collaterale” legato al progredire della scienza medica sia il progressivo ridursi del tempo di cui i medici dispongono. Più sono le cose che possiamo e dobbiamo fare per i nostri pazienti, infatti, più pazienti diagnosticliamo e più ne seguiamo nel tempo con rigore (la SM è una patologia emblematica da questo punto di vista), più siamo chiamati a dover capitalizzare davvero ogni minuto durante ciascuna visita ambulatoriale.

L'ottimizzazione della terapia sintomatica nella SM è un ottimo esempio di come questa criticità sia oggi reale in Medicina.

Al fine di intercettare i sintomi del paziente nel poco tempo a disposizione, durante la quotidiana attività ambulatoriale, molti Autori consigliano di non trascurare mai, indipendentemente dalla tipologia di paziente (età, EDSS, anni di malattia, etc.) almeno 5 macro-ambiti sintomatologici, che andranno routinariamente esplorati e

SINTOMO	FARMACI	CRITICITÀ E POTENZIALITÀ
Fatica	Modafinil	Rimborsabilità
Turbe urinarie	Anticolinergici	Tolleranza (costipazione, turbe cognitive, nausea, secchezza delle fauci)
Dissinergia sfinterico-detrusoriale	Tossina botulinica	Pochi operatori formati, ma interessanti dati di efficacia. Necessità di diagnosi mirata (test urodinamici)
Turbe dell'erezione	Sildenafil o analoghi di classe	Rimborsabilità. È dimostrato che migliori la qualità della vita (aspetti anche psicodinamici) ⁽²⁾ . Preoccupazioni di sicurezza spesso ingiustificate. Probabilmente ancora sottoutilizzati (pudore e disagio del paziente, ma anche del medico!). Talora non va sottovalutata una depressione sottostante.
Turbe fecali e urinarie, turbe sessuali (in entrambi i sessi)	?	Considerare spesso la riduzione o sospensione di alcune categorie di farmaci (antidepressivi, anticolinergici, antiepilettici), viste anche le scarse opzioni farmacologiche oggi disponibili, piuttosto che introdurre di nuovi!
Disequilibrio/lentezza di marcia	4-aminopiridina	Rimborsabilità (ma esiste una alternativa "galenica"), qualche <i>warning</i> sulla sicurezza
Spasticità	Cannabinoidi	Rimborsabilità (ma esistono alternative "galeniche"). Prudenza (ma non timore!) riguardo agli aspetti medico-legali (guida, etc.). Effetti positivi anche sul dolore e sui sintomi urinari
Fatica	Amantadina	Prescrivibilità, tossicità (attenzione in caso di insufficienza renale o cardiaca, o se vi sono aritmie)
Dolore	Triciclici, SSRI, FANS, oppiacei, antiepilettici, infiltrazioni/ozonoterapia	Necessità di una caratterizzazione il più possibile precisa del dolore, prima di scegliere il farmaco (Dolore centrale? Periferico? Misto? Muscolo-scheletrico?). Da non sottovalutare mai il controllo della spasticità, la fisioterapia, il controllo di ansia, depressione, insonnia. Talora indispensabile una collaborazione con lo specialista di terapia antalgica, meglio se "dedicato"/in contatto con il Centro SM
Nevralgia trigeminale	Antiepilettici, oppiacei, FANS	Forse efficacia lievemente minore rispetto alle forme idiopatiche, con maggiore necessità di opzioni chirurgiche. Problema di dose massima tollerata (forse nella SM è minore, rispetto alla popolazione generale?). Attenzione agli effetti collaterali, anche cognitivi. Interessante l'utilizzo <i>off label</i> di cerotti alla lidocaina applicati sul volto
Tremore	Triciclici, antiepilettici, benzodiazepine	Necessità di caratterizzare meglio, se possibile, il sottotipo di tremore. Risultati storicamente piuttosto deludenti (ma possibilità di migliorare indirettamente ansia, insonnia, depressione, fatica, che sono spesso concomitanti)

Tabella I. Sintomi e criticità legate alla SM.

riconsiderati a ogni valutazione clinica del paziente, e possibilmente anche ad ogni rivalutazione telefonica:

1. fatica
2. dolore
3. umore/status timico
4. sonno
5. funzioni sfinteriche

Seguendo una simile *flow chart*, che con la pratica clinica tenderà a diventare automatica, si ha anche il vantaggio di intercettare, per così dire in via indi-

retta e/o "crociata", altri sintomi cardini nella SM (si pensi solo al rapporto tra ansia e sonno, ansia e umore, fatica e *status* timico, dolore e spasticità, etc.).

La qualità della comunicazione con il paziente: un aspetto cruciale anche per trattare la SM

Dagli anni '40 del secolo scorso (scuola di Palo Alto, terapia della Gestalt) si sono moltiplicate in letteratura indicazioni ed evidenze sempre più rigorose riguardo ai criteri e alle caratteristiche oggettivabili di una co-

municazione efficace, e sul fatto che essa possa essere appresa/migliorata in maniera relativamente indipendente dalle attitudini soggettive e caratteriali del comunicatore (in questo caso, del medico). Oggi molti clinici esperti sottolineano la grande utilità nell'applicare alcuni di questi criteri nella pratica clinica quotidiana, a ogni livello e *setting*. Nello specifico, lavorare sulla qualità della comunicazione è raccomandabile anche per trattare al meglio la SM in generale, e i suoi sintomi in particolare. Ciò risulterà

evidente considerando due caratteristiche peculiari della SM:

- cronicità della patologia: rapporto pluriennale del paziente con lo stesso neurologo, con tutte le opportunità conseguenti di potere e dovere costruire un rapporto comunicativo medico-paziente significativo e di buona qualità;
- giovane età di molti pazienti alla diagnosi: molti dei problemi/sintomi che il paziente, potrà presentare durante la lunga parabola di malattia, dal lavoro alla sessualità, alla genitorialità, alla fase più avanzata (necessità di assistenza, perdita di autonomia, etc.). I problemi/sintomi del paziente tendono, inoltre, a mutare e a sovrapporsi negli anni, rendendo necessaria la qualità della comunicazione con il proprio neurologo e particolarmente gratificante per entrambe le parti.

Alcune regole generali di comunicazione possono rivelarsi particolarmente utili in generale al medico, e in particolare al neurologo che si occupa di SM:

1. **Domande rapide, dirette e comprensibili** (Dorme bene? Ha dolori? Urina e va di corpo con problemi? Si sente affaticato/triste/scoraggiato/angosciato/arrabbiato, nel suo quotidiano?).
2. **Verifica periodica che il paziente abbia compreso ciò che gli viene comunicato.** Le regole base della comunicazione prevedono, ad esempio, che l'interlocutore, in questo caso il paziente, sia incoraggiato a verbalizzare dubbi o incertezze o a riassumere, a parole sue, i concetti chiave emersi nel corso del colloquio. Nel nostro caso specifico, a riassumere quanto viene raccomandato dal neurologo riguardo alla gestione di un certo sintomo o sulla posologia di un certo farmaco.



3. **Affrontare un sintomo/problema importante da più punti di vista.**

Emblematico è l'esempio di ansia, depressione o della fatica che, come già ricordato, spesso vanno intercettati in modo indiretto, cioè al di là della verbalizzazione di tristezza, di angoscia o di affaticamento da parte del paziente. Cambiando termini o quesiti che al medico potrebbero sembrare equivalenti, da paziente a paziente, e da contesto a contesto, si possono infatti ottenere risposte molto differenti. Ad esempio, il concetto di "umore" o "ansia" dice poco o nulla a molti: più intuitivi saranno termini meno scientifici, ma non per questo meno utili al fine di intercettare bisogni, come "rabbia", "stress", "tensione".

4. **Valorizzare la comunicazione non verbale**, che nel caso specifico dei sintomi della SM, può aiutare a intercettare sintomi psichiatrici-cognitivi, ma anche dolorosi, altrimenti spesso "occulti".

I farmaci sintomatici aumentano: la complessità anche

Fortunatamente, negli anni, il numero e la varietà dei farmaci utilizzabi-

li nella SM è accresciuto. Si pensi ai cannabinoidi o alla tossina botulinica per la spasticità, ai nuovi antidepressivi, neurolettici o tranquillanti-ipnotici, ai nuovi farmaci urologici per la urge minzionale, per l'incontinenza o per le turbe di erezione.

In generale, i pazienti risultano più spesso politrattati rispetto al passato, sia perché l'età media dei soggetti seguiti negli ambulatori dedicati alla SM tende ad aumentare, sia per il progredire della farmacologia anche oltre l'ambito neurologico. Ad esempio, i nuovi anticoagulanti orali hanno portato e porteranno sempre più, auspicabilmente, ad un incremento di soggetti scoagulati.

Tuttavia, tutto questo determina alcune criticità:

- maggior rischio di interazioni tra farmaci neurologici, come ad esempio tra fingolimod e alcuni farmaci cardiologici, tra cannabinoidi e alcuni farmaci "neuro-psichiatrici";
- maggior rischio di interazione con farmaci non neurologici: ad esempio tra carbamazepina o SSRI e vecchi o nuovi anticoagulanti orali;
- maggiore necessità di attenta titolazione: il principio clinico, sempre

estremamente utile, dello *start low and go slow* è dimostrato essere tanto più necessario quanto più aumenta il numero di farmaci assunti da un paziente;

- maggiore necessità di utilizzare dosaggi personalizzati: è dimostrato per un maggiore numero di farmaci assunti dal paziente, potrebbero essere necessari dosaggi più bassi o più alti della media, a parità di età, peso e funzione renale, e la rivalutazione dello schema terapeutico complessivo del paziente dovrebbe essere effettuata frequentemente (coinvolgendo anche maggiormente la medicina generale);
- maggiore attenzione alla cosiddetta “riconciliazione terapeutica”, autentica priorità di salute collettiva in Occidente, anche secondo le indicazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità. Riconciliare la terapia non vuol dire solo ricostruire tut-

ti i farmaci assunti dal paziente e in che dosaggi, prima di modificarla o anche semplicemente confermarla, ma anche ricostruire di volte in volta importanti variabili come variazioni di peso, utilizzo di fitoterapici o integratori (si pensi ai potenti effetti farmacologici dell’“Erba di San Giovanni”), utilizzo di dispositivi medicati (spesso non percepiti dal paziente come “farmaco”), o di regimi dietetici scorretti.

Partendo ora dai farmaci per arrivare ai sintomi, nuovamente in modo inevitabilmente parziale e non esaustivo, possiamo proporre i seguenti ulteriori stimoli di riflessione per il neurologo impegnato ad affrontare i sintomi della SM (Tab. II).

La terapia sintomatica non è solo farmacologica!

L’evidenza scientifica, ancora in larga misura insoddisfacente o incompleta

riguardo alle terapie non farmacologiche dei sintomi legati alla SM, non deve far dimenticare al neurologo che:

- un atteggiamento di totale chiusura in merito è controproducente, almeno nella costruzione di un rapporto solido e costruttivo con il paziente. Quello che è importante per i nostri pazienti deve essere tale anche per noi medici, per supportare in modo rigoroso, o al contrario talora confutare con maggiore sicurezza scientifica (come l’esempio della cosiddetta CCSVI ci ha probabilmente insegnato);
- il rifiuto da parte del neurologo di approfondire tematiche care al paziente, o comunque con le quali il paziente si troverà spesso a confrontarsi (media, internet, gruppi in rete di pazienti, associazioni, etc.), lo pone in una posizione di maggiore debolezza e minore autorevolezza. Ad esempio, ogni medico oggi è

FARMACO	UTILIZZI/SINTOMI	CONSIDERAZIONI
Antiepilettici (CBZ, LMT, GBP, PRG, TPR, PHE)	Dolore, umore, sintomi parossistici	Tolleranza talora problematica, efficacia discreta o buona, frequente rischio di interazione con altre terapie
Triciclici	Dolore, umore, sintomi parossistici	Efficacia buona o ottima, tolleranza variabile, possono agire utilmente su più sintomi
SSRI	Dolore, umore, sintomi parossistici	Efficacia buona o ottima, tolleranza buona, ma attenzione alle turbe sessuali o alle interazioni con gli anticoagulanti. Possono agire utilmente su più sintomi in parallelo
Cannabinoidi	Spasticità, dolore, “vescica neurologica”	Buona tolleranza, spesso benefici multipli, cioè su più sintomi. Unica indicazione ministeriale rimane tuttavia la spasticità non responsiva a farmaci di prima linea
Antispastici GABAergici orali (baclofen, gabapentina/pregabalin, benzodiazepine)	Spasticità, dolore, sintomi parossistici	Efficacia molto variabile da caso a caso, tolleranza discreta. Va ben ponderato, e ben spiegato al paziente, il rischio di una riduzione eccessiva del “tono posturale”, che può essere controproducente. La benzodiazepina è spesso sotto-utilizzata, ma può migliorare anche aspetti psichici
Antispastici GABAergici intratecali (baclofen “in pompa”)	Spasticità, dolore	Indispensabile un’attenta selezione del paziente e una équipe esperta per il corretto <i>follow-up</i> . Probabilmente, fatte queste precisazioni, ancora sotto-utilizzati

Tabella II. Farmaci sintomatici utilizzabili nella SM.

SINTOMO	TERAPIA NON FARMACOLOGICA	OSSERVAZIONI
Fatica	Supporti refrigeranti	Probabilmente utili in casi selezionati. Variabilità di risposta notevole da caso a caso
Turbe cognitive	Terapia cognitivo-comportamentale (CBT), esercizio fisico, terapia occupazionale	Considerare i potenziali benefici psicologici e il possibile miglioramento dello stato di salute "generale" ⁽³⁾ . Necessità di riabilitatori esperti/formati ad hoc. <i>Overlap</i> con la fatica ⁽⁴⁾
Fatica	Yoga, fitness, acquagym	Considerare i potenziali benefici psicologici e/o legati alla socializzazione. <i>Overlap</i> con depressione e <i>status</i> cognitivo ⁽⁵⁾
Spasticità	Stretching	Utile nella spasticità lieve, specie se supervisionato dal fisioterapista
Depressione	Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)	Crescenti evidenze. Azione anche su turbe cognitive
Depressione	Esercizio fisico	Crescenti evidenze, ma problemi di standardizzazione. Azione anche su dolore e spasticità lieve. Utile probabilmente anche sulla "riserva cognitiva", certamente sulla riduzione del rischio vascolare. Spesso utili benefici di socializzazione
Turbe urinarie	Terapia comportamentale, <i>training</i> della muscolatura del pavimento pelvico, stimolazione elettrica muscolare ⁽⁶⁾	Probabile utilità di un approccio combinato, necessità di un urologo o ginecologo specializzato in "vescica neurologica" che collabori costantemente con il Centro SM
Turbe intestinali (stipsi, incontinenza e/o urgenza fecale)	Modificazioni della dieta	Particolarmente raccomandabili mancando soddisfacenti terapie farmacologiche. Vanno sempre affrontate in parallelo all'aspetto urinario. Utile dietologo e/o gastroenterologo dedicati, meglio se in stretto contatto con il Centro SM
Turbe intestinali	<i>Biofeedback therapy</i>	Indicata se vi è una defecazione dissinergica (è quindi necessario individuarla anamnesticamente), può migliorare anche eventuali aspetti ansioso-depressivi. Utile un gastroenterologo dedicato/consulente del Centro SM
Disequilibrio	Tecniche di prevenzione delle cadute	Un'ampia letteratura ne sottolinea l'efficacia e l'importanza prognostica (seppure spesso non riferita specificamente alla SM) e ne raccomanda il maggiore utilizzo, aumentando in particolare l'informazione ai pazienti e ai <i>caregivers</i> sul "problema caduta"
Disequilibrio/riserva motoria	Riabilitazione computerizzata	Evidenze da consolidare (grande problema di standardizzazione dei risultati scientifici). Da non sottovalutare il possibile vantaggio psicologico e/o cognitivo-timico secondario
Depressione/ansia	Psicoterapia	Sicura efficacia, operatore dipendente, ancora troppo poco raccomandata dai neurologi ⁽⁷⁾
Disequilibrio/vertigine	Riabilitazione vestibolare	Deve essere gestita da un ORL esperto, meglio se in contatto con il Centro SM. Dovrebbe probabilmente essere considerata più spesso, anche tenendo conto della modesta efficacia della terapia medica. Possibili vantaggi timici secondari

Tabella III. Terapie sintomatiche in corso di SM.

chiamato a chiarirsi le idee riguardo all'omeopatia - pratica priva di qualsiasi fondamento scientifico - o all'agopuntura - pratica con evidenze scientifiche;

- il miglioramento potenziale dello stato di salute "generale" del paziente (derivato spesso da terapie non farmacologiche quali attività fisica genericamente intesa, "allenamento", attività socializzanti, miglioramento della dieta e del profilo di rischio vascolare) non può essere trascurato o considerato secondario neppure da uno specialista, come il neurologo esperto di SM;
- spesso strategie non farmacologiche contribuiscono a costruire o a rinforzare nel paziente il senso di un corretto "percorso di cura", concetto assai importante per cercare di mi-

gliorare aspetti importanti come la *compliance* alle terapie tradizionali, l'appropriatezza nella prescrizione di esami paraclinici, etc. (Tab. III).

Conclusioni

Il corretto, tempestivo e ottimale utilizzo di farmaci sintomatici continua ad essere cruciale per la qualità di vita dei pazienti con SM. Se oramai è palese ad ogni neurologo che sotto-trattare con farmaci immuno-eziologici è scorretto e dannoso, bisogna sottolineare il fatto che un ragionamento simile dovrà essere applicato anche alla terapia sintomatica.

Utilizzare bene i farmaci sintomatici nella SM richiede esperienza e cultura (anche i farmaci sintomatici cambiano ed evolvono negli anni, e bisogna mantenere un buon aggiornamento

anche sui farmaci non neurologici per le possibili interazioni), e necessita di tempo e pazienza. Infatti, aumentando il numero di farmaci sintomatici prescritti, e variando prontamente gli stessi qualora i risultati non siano soddisfacenti, o qualora la tolleranza non sia buona, la vita del nostro paziente migliorerà in modo significativo, ma sarà spesso indispensabile sentire o vedere il paziente con maggiore frequenza.

Come detto, infatti, sarà spesso necessario titolare o scalare i dosaggi dei farmaci sintomatici, in modo variabile da caso a caso, e talora poco prevedibile. Come neurologi esperti di SM, vale quindi la pena ancora oggi, e forse ancor più rispetto al passato, approfondire il complesso argomento della terapia sintomatica ⁽⁸⁻¹⁰⁾ ■

Bibliografia

1. Patti F, Vila C. Symptoms, prevalence and impact of multiple sclerosis in younger patients: a multinational survey. *Neuroepidemiology* 2014;42(4):211-8.
2. Pöttgen J, Rose A, van de Vis W, et al; RIMS Special Interest Group Psychology and Neuropsychology. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: A scoping review. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193381.
3. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. 2017;17(1):185.
4. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
5. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(2):207-16.
6. Minardi D, Muzzonigro G. Lower urinary tract and bowel disorders and multiple sclerosis: role of sacral neuromodulation. 2005;8(3):176-81.
7. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):328-37.
8. Frohman TC, Castro W, Shah A, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(2):83-98.
9. Curtis JR, Back AL, Ford DW, et al. Effect of communication skills training for residents and nurse practitioners on quality of communication with patients with serious illness: a randomized trial. *JAMA* 2013;310(21):2271-81.
10. Moja EA, Poletti P. Comunicazione e performance professionale: metodi e strumenti. Il Modulo - La comunicazione medico-paziente e tra operatori sanitari. Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Ufficio III. Aprile 2016.

Viaggio di un *digital humanist* nel mondo della sclerosi multipla

Simone Eboli

Illustrazioni a cura di Chiara Eboli

Ok Google, fammi guarire.

Google può fare tante cose, ma non può farci guarire né da patologie, né dalla stupidità. Viviamo nel pieno dell'era digitale: abbiamo digitalizzato quasi tutto, cultura, cibo, salute, amicizie, amori.

Triste, vero?

Ora pensiamo alla quarantena che abbiamo vissuto e a come sarebbe stata se non avessimo avuto il nostro intero patrimonio culturale e sociale a portata di *click*.

Triste, vero?

Come ogni rivoluzione, anche quella digitale ha portato con sé evidenti contraddizioni. Siamo nell'epoca in cui uno dei mestieri più ambiti dalle nuove generazioni è essere *influencer* e in cui miliardi di persone sono separate solo da un *click*, un *like*, un *tap*.

Questo fa sì che, da un lato, se qualcuno afferma che la Terra è piatta, migliaia di persone possono approvare e sostenere l'idea, dall'altro, se una studentessa lancia una campagna social per aiutare un ospedale in difficoltà, altrettante migliaia di persone possono approvare e sostenere l'idea. Come ogni strumento, serve un minimo di intelligenza (non artificiale) per utilizzarlo al meglio.



Rivoluzione digitale vs Umanesimo digitale

Gli strumenti tecnologici di cui disponiamo oggi sono innumerevoli e non sempre si riesce a stare al passo con i tempi.

È come se lo sviluppo tecnologico si stesse evolvendo troppo velocemente, creando nella maggior parte di noi un senso di ansia, di precarietà, facendoci sentire quasi disadattati in un mondo che corre senza sosta, verso miglorie sostanzialmente inutili, ma apparentemente indispensabili.

Donald A. Norman, psicologo e ingegnere statunitense, nel 1998 ci parlava di un "computer invisibile", un *device* che non presentasse complessità di utilizzo, la cui interfaccia fosse minima e che ci permettesse di accedere alle funzioni richieste in modo semplice ed intuitivo.

All'epoca, l'idea di uno *smartphone* era inimmaginabile, ma oggi questo e i tanti nuovi dispositivi sono i nostri computer invisibili. Per Norman era quindi l'uomo al centro dello svilup-

po tecnologico ed è quest'ultimo che deve integrarsi ed adattarsi alle nostre esigenze, non viceversa. Se il motto dell'Esposizione universale a Chicago nel 1933 recitava: *Science Finds, Industry Applies, Man Conforms* (La scienza scopre, l'industria applica, l'uomo si adegua), per Norman vale invece il principio opposto: *People Propose, Science Studies, Technology Conforms* (La gente propone, la scienza studia, la tecnologia si adegua).

Nonostante l'era digitale sia iniziata negli anni '50, solo negli ultimi anni (complici i *social network*) siamo riusciti a creare una vera e propria rete di connessioni che ci fa sentire cittadini del mondo. Il mondo *online* non differisce poi così tanto da quello *offline*: siamo stati in grado di digitalizzare tutto, anche l'odio e le tanto incriminate *fake news*, che hanno origini molto più antiche di Internet.

Proprio queste, che prima erano utilizzate per scopi strategici e in qualche modo limitate ad un determinato pubblico, oggi sembrano essere diventate una vera e propria arma di disinformazione di massa. Di esempi purtroppo ce ne sono tanti e gli effetti sono sotto i nostri occhi, ma c'è un ramo delle *fake news* che ha conseguenze più immediate e più pericolose ed è quello che riguarda la salute.

Una persona affetta da una qualsiasi patologia o che presenti anche dei lievi sintomi usa oggi come fonte di informazione primaria proprio il web. L'aspettativa riposta nella ricerca *online*, sommata al desiderio di trovare una risposta, crea una pericolosa forma di fiducia e ingenuità, che produce effetti spesso devastanti.

Proprio per questo motivo nel 2011, un paio di anni dopo il *boom* italiano di Facebook, mi fu proposto di realizzare una piattaforma *online* dove persone con SM, parenti, amici e medici

potessero creare una *community* in un ambiente "protetto". La piattaforma doveva essere di semplice utilizzo e prevedere un'avanzata accessibilità per gli utenti che ne avevano bisogno. In poche parole, l'interfaccia tra l'utente ed il mondo della SM doveva diventare invisibile. A contattarmi fu il Prof. Luigi Lavorgna, neurologo del Centro SM dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", all'epoca SUN.

Dopo pochi mesi nacque www.sm-socialnetwork.com, il primo *social network* italiano sulla SM. Il *team* medico che gestisce la *community*, ancora oggi attiva, è costituito da neurologi e psicologi. Fin dagli esordi fu accolto positivamente sia dai media italiani che dagli utenti. La *mission* del progetto è la creazione di un ambiente sicuro, in cui gli utenti possano confrontarsi ed esporre dubbi e quesiti ai neurologi. L'affidabilità e la correttezza non vengono imposte agli utenti censurando *post* con notizie false, ma affrontando l'argomento della notizia in maniera rigorosamente scientifica in modo da spiegare e far compren-



dere i motivi per cui si tratta di una *fake news*.

Col passare degli anni e l'evolversi di Internet, anche il nostro *social network* è cambiato e oggi siamo affiancati dalla *Logic Solution*, un'agenzia di servizi *web* con la quale abbiamo fatto il grande passo, e da un anno è disponibile la nostra *app* sugli *store* Apple e Google.

L'*app* offre gli stessi servizi del sito, ma in maniera ancora più intuitiva e sempre a portata dell'utente.



Una delle funzioni più apprezzate di *SMsocialnetwork* è sicuramente *SMchannel*: neurologi da tutta Italia rispondono in video alle domande pubblicate in bacheca dagli utenti.

Da *digital humanist*, spero di aver messo in pratica il motto di Norman: gli utenti propongono, la scienza studia e la tecnologia si adatta.

La realizzazione del social network è stato solo il primo step di un intenso lavoro del centro SM dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" (che ha coinvolto anche gli altri Centri italiani) verso la digitalizzazione della SM.

Ma perché digitalizzare una patologia?

Digitalizzare significa trasformare qualcosa di analogico, di concreto, in qualcosa di virtuale, di numerico.

Ci sono innumerevoli *device*, oggi, che si utilizzano a questo fine, fondamentali per aiutare e monitorare un paziente in maniera sempre meno invasiva e a distanza, magari proprio in momenti come quello che stiamo vivendo oggi. Questi strumenti, inoltre,



aiutano la ricerca attraverso la raccolta di dati. Ma non stiamo parlando di dati sensibili per manovrare elezioni o governare masse, sono dati legati alla patologia di migliaia di pazienti (*Big Data*), che aggregati ed esaminati aiutano ad avere una diapositiva della situazione macro e non solo del singolo paziente. La ricerca scientifica ha un

potente alleato dalla sua parte nello studio dei *Big Data*: l'intelligenza artificiale (AI). Molte delle tecnologie utilizzate oggi nell'AI sono ideate o sviluppate da Google. Quindi, in fin dei conti, non è così sbagliato dire "Ok Google, fammi guarire", l'importante è aspettarsi la risposta dalla scienza e non dal Web ■



Lecture consigliate

- Burkhardt JM. History of Fake News. Combating Fake News in the Digital Age Library Technology Reports, 2017.
- Era digitale, 5 cambiamenti ai quali il nostro cervello ha dovuto adattarsi – Redazione ANSA, 2019.
- Giorgino F. Umanesimo Digitale, il futuro è già arrivato. Luiss Open, 2018.
- Norman DA. Il computer invisibile. La tecnologia migliore è quella che non si vede. Apogeo Education - Maggioli Editore, Milano, 2005.
- Norman DA. La caffettiera del masochista. Psicopatologia degli oggetti quotidiani. Giunti Editore, Milano, 2015.
- Prencipe A. Il ruolo dell'uomo nell'era digitale: guida filosofica alla conservazione umana. Luiss Open, 2020

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Parravicini C, et al.

Development of the first in vivo GPR17 ligand through an iterative drug discovery pipeline: A novel disease-modifying strategy for multiple sclerosis.

PLoS One. 2020 Apr 22; 15 (4): e0231483

The GPR17 receptor, expressed on oligodendroglial precursors (OPCs, the myelin producing cells), has emerged as an attractive target for a pro-myelinating strategy in multiple sclerosis (MS). However, the proof-of-concept that selective GPR17 ligands actually exert protective activity in vivo is still missing. Here, we exploited an iterative drug discovery pipeline to prioritize novel and selective GPR17 pro-myelinating agents out of more than 1,000,000 compounds. We first performed an in silico high-throughput screening on GPR17 structural model to identify three chemically-diverse ligand families that were then combinatorially exploded and refined. Top-scoring compounds were sequentially tested on reference pharmacological in vitro assays with increasing complexity, ending with myelinating OPC-neuron co-cultures. Successful ligands were filtered through in silico simulations of metabolism and pharmacokinetics, to select the most promising hits, whose dose and ability to target the central nervous system were then determined in vivo. Finally, we show that, when administered according to a preventive protocol, one of them (named by us as galinex) is able to significantly delay the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a mouse model of MS. This outcome validates the predictivity of our pipeline to identify novel MS-modifying agents.

La ricerca di farmaci rimielinizzanti per una gestione terapeutica ottimale della sclerosi multipla (SM) segna un passo importante grazie ad uno studio italiano che, per la prima volta *in vivo*, ha dimostrato l'efficacia di galinex nel ritardare significativamente la comparsa di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*), il modello murino di SM. Galinex è un ligando selettivo del recettore GPR17 espresso dai precursori degli oligodendrociti, le cellule che producono mielina (OPCs, *oligodendroglial precursors*). Sono oltre 1 milione i ligandi pro-mielinizzanti indagati e nessuno aveva finora mostrato attività *in vivo*. La sperimentazione del gruppo italiano, finanziariamente sostenuta da Fondazione Italiana Sclerosi Multipla/Associa-

zione Italiana Sclerosi Multipla (FISM/AISM) e dal MIUR, ha richiesto un impegno particolare nel selezionare – attraverso simulazioni al computer di proprietà farmacocinetiche e metaboliche, sofisticate metodiche analitiche e di chimica combinatoriale, culture *in vitro* - tre “promettenti” famiglie di ligandi, tra i quali il galinex, dimostratosi infine – come peraltro atteso - l'unico in grado di modificare il decorso della EAE. Un risultato importante, anche perché di fatto valida la predittività specifica della metodologia cui si è fatto ricorso (*pipeline* iniziale saggiata su un modello virtuale di GPR17 per selezionare i ligandi “promettenti”), metodologia che potrebbe quindi essere testata per identificare altri nuovi agenti modificanti il decorso della malattia.

Fernández Ó, et al.

The Broad Concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms

PLoS One. 2020 Apr 22; 15 (4): e0231483

Multiple sclerosis (MS) pathology progressively affects multiple central nervous system (CNS) areas. Due to this fact, MS produces a wide array of symptoms. Symptomatic therapy of one MS symptom can cause or worsen other unwanted symptoms (anticholinergics used for bladder dysfunction produce impairment of cognition, many MS drugs produce erectile dysfunction, etc.). Appropriate symptomatic therapy is an unmet need. Several important functions/symptoms (muscle tone, sleep, bladder, pain) are mediated, in great part, in the brainstem. Cannabinoid receptors are distributed throughout the CNS irregularly: There is an accumulation of CB1 and CB2 receptors in the brainstem. Nabiximols (a combination of THC and CBD oromucosal spray) interact with both CB1 and CB2 receptors. In several clinical trials with Nabiximols for MS spasticity, the investigators report improvement not only in spasticity itself, but also in several functions/symptoms mentioned before (spasms, cramps, pain, gait, sleep, bladder function, fatigue, and possibly tremor). We can conceptualize and, therefore, hypothesize, through this indirect information, that it could be considered the existence of a broad "Spasticity-Plus Syndrome" that involves, a cluster of symptoms apart from spasticity itself, the rest of the mentioned functions/symptoms, probably because they are interlinked after the increase of muscle tone and mediated, at least in part, in the same or close areas of the brainstem. If this holds true, there exists the possibility to treat several spasticity-related symptoms induced by MS pathology with a single therapy, which would permit to avoid the unnecessary adverse effects produced by polytherapy. This would result in an important advance in the symptomatic management of MS.

L'impiego dei cannabinoidi (nabiximols - Sativex®, una combinazione di molecole che agiscono sui recettori CB1 e CB2) per controllare la spasticità, frequente soprattutto nelle forme progressive di sclerosi multipla (SM), ha evidenziato che essi sono in grado di alleviare altri sintomi invalidanti (spasmi, crampi, dolore, disturbi dell'andatura, del sonno, della funzionalità vescicale, affaticamento e anche il tremore). Questa molteplicità di effetti non è del tutto sorprendente, considerando la duplicità tipologica dei recettori per i cannabinoidi e la loro diffusione ubiquitaria nel sistema nervoso centrale, con un significativo accumulo nel tronco encefalico (peduncoli cerebrali del mesencefalo).

Su queste premesse "concettuali" di fisiopatologia, i ricercatori spagnoli ipotizzano l'esistenza di una nuova sindrome SM-correlata da loro denominata "sindrome da spasticità-Plus", ovvero un *cluster* di sintomi, oltre alla spasticità, che appaiono correlati/interconnessi all'aumento del tono muscolare e mediati, almeno in parte, dalle stesse aree o aree contigue troncoencefaliche.

Se confermata, l'ipotesi di un ampio spettro di sintomi spasticità-correlabili apre alla possibilità di una monoterapia sintomatica, evitando così la politerapia attuale e il conseguente incremento di eventi avversi. Di fatto si tratta, al momento, di una promettente area di ricerca.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizante con processo infiammatorio attivo, se altri 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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Microangiopatia trombocitica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombocitica trombocitopenica (TTP) o sindrome

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

Depressione e ideazioni suicide

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

Disturbi di tipo epilettico

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

Malattia cardiaca

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

Necrosi in sede di iniezione

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

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

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

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente 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 danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

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

Alterazioni degli esami di laboratorio

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

Disturbi della tiroide

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

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

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

Anticorpi neutralizzanti

Possno 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 neoptarina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif. L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

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

Alcool benzilico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*	
Patologie endocrine			disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo		
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche*	
Patologie epatobiliari	aumento asintomatico delle transaminasi	rialzo delle transaminasi di grado severo	epatite con o senza ittero*	insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		depressione, insonnia		tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	cefalea		crisi convulsive*		sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			eventi tromboembolici*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea*		ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)
Patologie gastrointestinali		diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	orticaria*	edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		mialgia, artralgia		lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*	cellulite in sede di iniezione*	pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

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

Effetti correlati alla classe farmacologica

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

Iperensione arteriosa polmonare

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale. Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e neopterin aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanee producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza. I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterin e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterin, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione. L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco. I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

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

Sclerosi multipla primariamente progressiva

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Absorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{0-24} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione.

Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preimpilata di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

* tiw – tre volte alla settimana

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

Sclerosi multipla recidivante-remittente

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

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2020. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Rebif 44 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Classe A Nota 65 - RR
4 cartucce preimpilate da 1,5 mL - Prezzo al pubblico vigente € 1530,83

Codice IT/REB/0120/0002 - Depositato presso l'AIFA in data 11/02/2020



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

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

Al fianco del paziente e del centro SM.



SONO UNA DONNA HO LA SM MADRE

*Rebif® è ora approvato per l'utilizzo
in gravidanza, se clinicamente necessario,
e in allattamento¹*

AD OGGI I DATI INDICANO:



Nessun aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite in seguito a esposizione all'IFN β prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.



Nessun aumento del rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'IFN β .



I livelli di IFN β -1a escreti nel latte materno sono trascurabili, non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

