





Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE SULLA SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3 - SUPPLEMENTO N. 3 - 2019

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.I. 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.I. Via Umbria, 148/7 - 06059 Todi (PG)

Finito di stampare nel mese di settembre 2019

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



© Copyright 2018 - Tutti i diritti riservati MEDIMAY COMMUNICATION S.r.I.

Indice

eHealth e Health Literacy in sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Disturbi sfinterici nella sclerosi multipla: inquadramento e gestione

Cristina Zuliani 77



Responsabile del Centro Malattie Demielinizzanti, AOU Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

80

66

I nuovi criteri diagnostici per la sclerosi multipla (McDonald 2017) e il loro impatto nel *real world setting*

Ilaria Cerillo 88

Sistema immunitario e sclerosi multipla

Laura Ghezzi 93

Vaccini e sclerosi multipla: gestione del rischio infettivologico in pazienti candidati a terapia immunomodulante

Valeria Studer 96



eHealth e Health Literacy in sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Centro Sclerosi Multipla, "Ospedale degli Infermi di Biella"

Introduzione

Negli ultimi anni la rivoluzione tecnologica, promossa dall'avvento di Internet e i dispositivi di nuova generazione, gli strumenti connessi ad essa, indicati in inglese, *Internet of Things* (IoT) quali *tablet*, *smartphone*, sensori etc., ha abbracciato tutti i settori della vita quotidiana, aprendo scenari che fino a qualche decennio fa erano impensabili.

La salute digitale (eHealth o digital health) è uno dei prodotti di questa rivoluzione; eHealth è un termine relativamente recente, utilizzato per indicare la pratica della salute attraverso il supporto di strumenti digitali, oramai parte integrante della quotidianità delle persone affette da patologie croniche, e quindi degli individui malati di sclerosi multipla (SM).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'eHealth consiste nell'uso di tecnologie informatiche e di telecomunicazione (ICT, in breve) a vantaggio della salute umana. Fornire una definizione completa del termine eHealth è difficile. Per amore di

sintesi potremmo riferirci all'uso della tecnologia per migliorare la salute e il benessere umano e per potenziare i servizi del SSN. Infatti, la 58ª Assemblea Mondiale della Sanità, nel 2005 a Ginevra, ha ufficialmente riconosciuto il potenziale dell'*eHealth* come mezzo per rafforzare i sistemi sanitari e per migliorare la qualità, la sicurezza e la possibilità di accesso alle cure, e incoraggiato i Paesi membri a promuoverla ⁽¹⁾.

Health Literacy e eHealth

Sempre più spesso il *web* è utilizzato dalle persone per comunicare, trovare informazioni e condividere esperienze, anche sul tema della salute. Lo sviluppo e la diffusione di *Internet*, negli ultimi anni, hanno portato all'elaborazione di strumenti multimediali di comunicazione, veloci e sofisticati, quali i *social media*, che hanno cambiato l'approccio alle informazioni da parte del cittadino.

Generalmente, alzare il livello di *heal-th literacy* nei pazienti è uno strumento utile per migliorare la gestione delle

problematiche correlate all'aderenza negli anni ai vari regimi terapeutici, proponendo strumenti appropriati dove reperire informazioni corrette e adeguate, relativamente alla propria patologia (2). Il termine health literacy indica la capacità dell'individuo di conseguire competenze nel campo della salute, imparare ad accedere a esse, comprendere e utilizzare le informazioni, in modo da promuovere e preservare la propria salute. Attraverso l'health literacy la popolazione è in grado di raggiungere un livello di conoscenza, di capacità individuale e di fiducia in sé, tale da spingere la persona ad agire per migliorare la propria salute e quella della collettività, modificando lo stile e le condizioni di vita del singolo. In altre parole, l'health literacy è un insieme di competenze che migliorano l'attitudine della persona ad elaborare informazioni utili a vivere in maniera più salutare, sviluppando la capacità di analisi critica con strumenti quali la comunicazione e l'interazione in rete (3).

Nel nostro Paese oltre diciannove mi-

lioni di persone usano *Internet* per ottenere informazioni sulla salute. L'istogramma della figura 1 illustra la crescita del numero di utenti di *Internet* negli anni recenti ⁽⁴⁾.

Questa enorme platea di gente si procura notizie *eHealth* prevalentemente attraverso i motori di ricerca, ma anche attraverso la consultazione di siti specializzati o scientifici, la lettura della sezione *online* dei quotidiani, la navigazione nei siti *Internet* istituzionali e tramite l'uso dei *social media*. Il web 2.0 si è affiancato al web tradizionale o web 1.0 come un servizio più

zionale o web 1.0, come un servizio più dinamico, i cui contenuti sono frutto della condivisione e della discussione tra più persone: cito, in particolare, i blog, i wiki, i podcast e i social network (5). L'uso sempre più diffuso e globalizzato della rete ha permesso di ampliare significativamente le possibilità del paziente di informarsi circa la propria patologia e, in generale, di rendersi conto delle problematiche di carattere medico (6). Accanto ai benefici derivanti dall'aumento di conoscenze e competenze, le persone sono poi in condizione di approfondire argomenti difficili e delicati, in un ambiente confortevole e privato, quello domestico. Internet, inoltre, mette in comunicazione soggetti che si trovano in condizioni cliniche simili, generando una valida fonte di supporto, facilmente accessibile a chiunque, in particolare a chi è obbligato a rimanere in casa per disabilità da malattia. Tra le opportunità offerte da *eHealth* (6) ricordo che i vari strumenti ormai a disposizione favoriscono le relazioni sociali e professionali, migliorano la comunicazione con il cittadino, e, in tempo reale, permettono la diffusione rapida di messaggi o campagne di sensibilizzazione. Favoriscono, inoltre, la diffusione e la discussione di buone pratiche di assistenza, di edu-

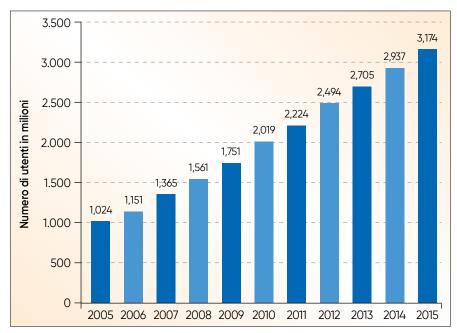


Figura 1. Numero di utenti di Internet nel mondo dal 2005 al 2015.

cazione sanitaria e della ricerca e, infine, permettono la condivisione di esperienze.

Al contrario, sono grandi i rischi legati al loro uso improprio, come la violazione della *privacy* di pazienti od operatori, l'inappropriata condivisione e diffusione di informazioni sensibili, la violazione dei confini professionali, la compromissione dell'immagine lavorativa del personale sanitario, dell'organizzazione cui appartiene o del sistema sanitario, pregiudicando, in qualche caso, il rapporto tra medico, infermiere e paziente e tra questo e l'intera organizzazione sanitaria.

Negli ultimi anni, infatti, in molti operatori sanitari sono emerse preoccupazioni circa l'utilizzo sempre più diffuso di *Internet* quale fonte di informazioni sulla salute. Molti medici temono che il "potere del curante" possa ridursi perché il malato potrebbe by-passare la loro figura, a favore del *self-management* (il "fai da te"); altri pensano all'aumento degli impegni e dei costi a carico dei professionisti e del sistema sanitario, per l'incremento del numero di domande e richieste,

per trattamenti spesso inappropriati. Gli operatori sanitari, però, non possono ignorare questo fenomeno che rappresenta una sfida per tutti i professionisti della salute. L'eHealth e i social media impongono loro un'attenta e approfondita riflessione sul modo di ovviare ai relativi rischi correlati (5). Il curante ha anzi l'opportunità, coinvolgendo il paziente, nell'utilizzo corretto della tecnologia digitale, di prenderlo più facilmente e in maniera migliore in carico.

La modalità *patient-centered* nella sclerosi multipla

Per le possibili criticità del web la soluzione più appropriata da parte dei professionisti della sanità è la collaborazione con il malato, che deve essere messo al centro del sistema che gli ruota intorno, in particolare per patologie croniche come la SM, quindi la "modalità patient-centered" (7). Gli individui, infatti, hanno sia il tempo sia le motivazioni per cercare informazioni online circa la propria patologia, e giacché sono spesso interessati a una sola condizione clinica, le loro ricerche sono solitamente mirate.

I medici, da parte loro, non hanno il tempo di fare ricerche in rete su ogni patologia ma hanno, per contro, le capacità e le competenze per valutare l'attendibilità dei dati reperiti sul web e la loro attinenza alla situazione clinica del paziente. Il personale sanitario deve essere una guida per il malato, deve creare un contatto diretto con lui, deve permettergli di credere nei consigli e nell'esperienza del professionista che ha di fronte. Il medico dovrebbe essere un garante del suo paziente, filtrare l'informazione acquisita online da quest'ultimo e assicurarsi che abbia raggiunto un adeguato livello di conoscenza della sua patologia e delle possibilità terapeutiche. Nella mia esperienza, infine, mi sono reso conto negli anni che il professionista sanitario non deve solamente essere depositario di nozioni, ma deve sapere anche dove trovarle in *Internet* ed essere in grado di insegnare al paziente come filtrare l'immensa mole di dati pre-

sente in rete. Il web è infatti percepito dall'individuo come una vastissima fonte di informazioni, ma raramente è visto come la principale fonte di conoscenza, bensì come una valida integrazione alle notizie fornite dal curante. È comprovato che il neurologo rimane ancora la principale fonte di notizie mediche per i malati di SM o, almeno, quella ritenuta più affidabile (5,6). Per il medico e l'infermiere, che più di tutti seguono le persone malate di SM, è fondamentale sapere come il paziente ricerca le informazioni, cosa e su quali siti le cerca, a quali società scientifiche, blog, siti di associazioni di pazienti, community è iscritto e cosa condivide.

Esistono, in rete, numerose testimonianze su come gli individui vivono il rapporto con *Internet* nella gestione della malattia: in particolare, sono i soggetti più giovani che spesso, appena è stata formulata la diagnosi di malattia demielinizzante, s'interfacciano nel web. La navigazione online riguarda spesso gli ultimi farmaci disponibili e i più recenti trattamenti sperimentali; quindi Internet è vissuto come una risorsa fondamentale per rimanere aggiornati sugli sviluppi della ricerca scientifica. I pazienti, infine, apprezzano sul web informazioni sullo stile di vita, quali la dieta e l'attività fisica e suggerimenti da altri malati di SM, a proposito di possibili soluzioni per controllare la sintomatologia.

La tabella 1 propone una ricerca statunitense sulle tematiche sanitarie ricercate *online* da utenti di *Internet* ⁽⁸⁾.

Gli strumenti del web 2.0 alla base della eHealth a disposizione della persona malata di sclerosi multipla

I principali strumenti del *web 2.0*, alla base della salute digitale o *eHealth* sono i *blog*, i *wiki*, i *podcast* e i *social network* ⁽⁹⁾.

TEMATICHE SANITARIE	UTENTI CHE HANNO SVOLTO RICERCHE IN <i>INTERNET</i> (%)
Specifiche patologie o specifiche problematiche mediche	63
Trattamenti o procedure mediche	47
Dieta, nutrizione, vitamine o supplementi nutrizionali	44
Attività fisica	36
Farmaci con prescrizione medica o farmaci "da banco"	34
Trattamenti o cure alternative	28
Assicurazioni sanitarie	25
Depressione, ansia, stress o problemi di caratteri psichico	21
Uno specifico dottore o ospedale	21
Trattamenti o farmaci sperimentali	18
Rischi ambientali correlati alla salute	17
Immunizzazioni o vaccinazioni	13
Informazione sulla "salute sessuale"	10
Servizi sanitari e assistenza sanitaria	9
Abuso di droghe o alcool	8

Tabella 1. Tematiche correlate alla salute ricercate in rete.

- Blog: è un sito web che presenta in ordine cronologico gli interventi posti online da una o più persone su un determinato argomento. È una sorta di diario elettronico e, a differenza dei forum, dei gruppi e delle liste di discussione dai quali discende, consente agli utenti di inserire testi, commenti, immagini e link, con estrema facilità.
- Podcast: è un file audio (o video, in questo caso è consuetudine chiamarlo vodcast), generalmente disponibile nel formato MP3 o MP4, che può essere scaricato da un server presente in Internet.
- Wiki: è un sito web collaborativo il cui contenuto può essere modificato attraverso un semplice browser da chiunque abbia accesso. Proprio per questa caratteristica, i wiki sono spesso usati per attivare collaborazioni, scrivere documenti "a più mani", condividere informazioni tra persone impegnate in uno stesso progetto, creare un ambiente nel quale il sapere viene messo a disposizione di tutti senza alcun genere di intermediazione. L'esempio più importante di wiki è senza dubbio Wikipedia, la nota enciclopedia realizzata e continuamente aggiornata dagli utenti di Internet per gli utenti di Internet.
- Social network: è un gruppo di persone legate tra loro da legami sociali di vario tipo, come conoscenza casuale, rapporti di lavoro, vincoli familiari. Negli ultimi anni, si usa il termine social network per indicare le versioni informatiche e virtuali di queste reti sociali, nate grazie allo sviluppo di Internet.

Il neurologo, in grado di coinvolgere attivamente il paziente affetto da una malattia demielinizzante, gli può fornire strumenti adeguati, in termini di conoscenze e soluzioni pratiche, per

meglio renderlo consapevole delle problematiche riguardanti la propria patologia e motivarlo ad accettare la cura in grado di bloccare la sua malattia, aumentando la sua *health literacy*. Per i pazienti, trovare su Internet informazioni scientificamente valide e adeguate alle proprie esigenze può essere difficile a causa, soprattutto, della velocità e della mancanza di controllo con cui tali informazioni si accumulano. Il web, infatti, dà accesso a migliaia di pagine che trattano di argomenti medici, ma non aiuta i lettori a discriminare tra dati reali e pure invenzioni. Il curante può, per esempio, indirizzare l'individuo verso siti online scientificamente affidabili, tipo blog, come quello anglosassone, molto seguito dai malati di SM, del Prof. Gavin Giovannoni di Londra, il BartsMS. Questa piattaforma ha accumulato oltre 10 milioni di pagine visitate, una media di 15.000 visite al giorno ed è cresciuta fino a includere numerosi gruppi di studio e di ricerca con diversi obiettivi. La presenza di numerosi post e dibattiti aperti sulla bacheca di uno spazio web come questo, riguardanti vari aspetti della malattia e della sua gestione, possono anche aiutare l'operatore sanitario a risparmiare tempo durante una visita in ambulatorio, poiché sono un mezzo per educare il malato a porre quesiti mirati al medico che lo segue. I social media ben usati possono quindi ridurre i tempi e i costi della comunicazione rendendola accessibile ed istantanea, non solo tra medico e paziente, ma anche tra gli stessi operatori sanitari, con guadagno di tempo da dedicare alla cura del paziente.

La facile modalità di accesso ai dati è chiaramente una lama a doppio taglio, specialmente per persone affette da patologie croniche, come la SM, che richiedono un trattamento farmacologico e/o non farmacologico, per un tempo indefinito, se non per tutta la vita. Questi individui sono generalmente ben aggiornati sulla loro malattia, ma sono comunque vulnerabili alla speranza di essere curati o salvati. Sono indifesi di fronte alla disinformazione o a notizie amplificate, ai miti e leggende che sul web trovano ampia diffusione. Un esempio abbastanza recente (2009) è la controversa terapia della SM, basata sul non dimostrato nesso causale tra SM e insufficienza venosa cerebro-spinale cronica (CCSVI), cioè la possibilità di regressione della patologia tramite un intervento di chirurgia vascolare (liberation therapy) (10). In questo caso il web e i social media sono stati una fonte di disinformazione, con notizie scientificamente scorrette per i malati, con la complicità di influenti personaggi pubblici, che hanno portato i pazienti a sottoporsi ad inutili e spesso costosi interventi chirurgici. La popolarità riscontrata dallo studioso Zamboni sui mass-media, infatti, generò una diffusa confusione su quello che fosse realmente indicato dal punto di vista scientifico e su quello che invece fosse "semplicemente" pubblicizzato dai canali di comunicazione. In quegli anni sul web comparvero siti di cliniche pronte a adottare la liberation therapy, link a video su YouTube di interventi effettuati con successo e forum online, dove traspariva un generale ottimismo da parte dei partecipanti sulla riuscita e sul risultato dell'intervento.

Sicuramente nessuno è in grado di controllare la veridicità di tutte le informazioni che circolano *online*, quindi delle notizie che non hanno alcun fondamento scientifico, in pratica delle cosiddette *fake news*. Per arginare la disinformazione in rete, una soluzione potrebbe essere quella di assicura-

re che a fonti di informazioni valide venga dato un megafono. Ciò sarebbe possibile tramite l'esposizione in rete dell'esperto o Key Opinion Leader (KOL). Il KOL dovrebbe più spesso uscire dal proprio ambito accademico per cimentarsi nell'arena pubblica e trasformarsi in Digital Opinion Leader (DOL). In tal modo, il suo autorevole messaggio potrebbe raggiungere un considerevole numero di persone. La modalità di comunicazione tra KOL e DOL è necessariamente anche diversa: la prima è di tipo gerarchico o verticale, con influenza proveniente dall'esperienza e dalle pubblicazioni; la seconda, che costituisce il modello emergente, è una divulgazione orizzontale di tipo collaborativo, come un'interazione tra pari. L'influenza del DOL è quantificata in termini di numero di followers e di condivisioni del proprio messaggio da parte del-

la comunità *online*. Si può rimediare al pericolo che i DOL possano essere influenzati dalla sponsorizzazione e dalla presenza di conflitti di interesse con piattaforme indipendenti, che dovrebbero garantire dati imparziali e trasparenti.

Per concludere la carrellata sugli strumenti web 2.0 alla base dell'eHealth, ne segnalo uno a disposizione del neurologo del Centro SM e del suo paziente. Oggi il malato può accedere ad interventi mirati e personalizzati per il sostegno all'aderenza, cioè strumenti innovativi che utilizzano piattaforme web specifiche, a supporto dell'adesione al programma terapeutico concordato con il curante. Molti dei dispositivi elettronici, per l'auto-iniezione dei farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs) sono dotati di software (11) in grado di creare delle interfacce con il web, sfruttabili dal paziente e condivisibili dal neurologo del Centro SM. In tal modo è disponibile una via di comunicazione digitale e interattiva, tra medico e paziente, che contribuisce a migliorare la gestione del trattamento della SM, con un innovativo modello di monitoraggio e condivisione delle informazioni, utilissimo a sostegno dell'aderenza alla terapia. Il neurologo può così velocemente, durante le visite di controllo, identificare le aree critiche per il suo paziente, discutendone con lui, cercando le soluzioni più appropriate, per ovviare al calo di aderenza alla prescrizione terapeutica. Qualora infine lo desiderasse, l'individuo in terapia con DMDs, può compilare direttamente dal proprio smartphone o computer, semplici e utili questionari validati da studi clinici (12,13), circa il suo stato di benessere e salute

Bibliografia

- WHA58.28 eHealth. (Ninth plenary meeting, 25 May 2005 – Committee A, seventh report).
- 2. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. Patient Educ Couns. 2016;99(7):1079-1086.
- Coleman C, Kurtz-Rossi S, McKinney J, et al. The Calgary charter on health literacy: Rationale and core principles for the development of health literacy curricula. Montreal, Quebec, Canada: The Centre for Literacy of Quebec; 2008
- 4. https://www.statista.com/
- Santoro E. Web 2.0 e medicina. Come social network, podcast e blog trasformano la comunicazione, l'assisten-

- za e la formazione in sanità. Il pensiero Scientifico, 2009.
- Ruberto MG. La medicina ai tempi del web: Medico e paziente nell'e-Health. Franco Angeli, 2011.
- McMullan M. Patients using the internet to obtain health information: how this affects the patient-health professional relationship. Patient Educ Couns. 2006;63(1-2):24-8.
- 8. https://www.pewinternet.org/
- Santoro E. Podcast, wiki e blog: il web 2.0 al servizio della formazione e dell'aggiornamento del medico. Recenti Prog Med. 2007;98(10)484-94.
- **10.** Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insuf-

- ficiency in patients with multiple sclerosis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):392-9.
- Greiner P, Sawka A, Imison E. Patient and Physician Perspectives on MSdialog, an Electronic PRO Diary in Multiple Sclerosis. Patient. 2015;8(6):541-50.
- Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, et al; MusiQoL study group. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire. Mult Scler. 2008;14(2):219–30.
- 13. Ritvo PG, Fischer JS, Miller DM, et al. The consortium of multiple sclerosis centers health services research subcommittee MSQLI. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: a user's manual. National Multiple Sclerosis Society, 1997

Disturbi sfinterici nella sclerosi multipla: inquadramento e gestione

Cristina Zuliani

Centro Sclerosi Multipla UOC Neurologia - Mirano (VE)

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM), malattia immuno-mediata infiammatoria, demielinizzante e neurodegenerativa cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC), è gravata da una grande varietà di sintomi, imprevedibili ed estremamente variabili inter-individualmente e nella singola persona durante il decorso della malattia. In particolare i sintomi da disfunzione urinaria ed intestinale, che per la contiguità dei circuiti nervosi che controllano la funzione vescicale ed ano-rettale possono coesistere in un'alta percentuale dei casi, sono frequenti, fortemente invalidanti e hanno importanti ripercussioni negative in ambito lavorativo, familiare, personale e sulla Qualità di Vita (QoL).

Cenni di anatomia funzionale della minzione

L'apparato urinario comprende i reni e gli ureteri (tratto urinario superiore), la vescica e l'uretra (tratto urinario inferiore). L'atto della minzione è un fenomeno complesso, sotto il controllo volontario e involontario, che vede coinvolto nella sua innervazione il sistema nervoso simpatico, parasimpatico ed autonomico; è modulato da un arco riflesso il cui centro sinaptico è situato nei segmenti sacrali del midollo spinale, con il controllo di centri nervosi superiori situati nel ponte e nella corteccia cerebrale (Fig.1).

Il funzionamento delle vie urinarie inferiori è regolato da due fasi:

Fase di riempimento: la velocità normale di riempimento della vescica è di circa 50 ml/ora, con sensazione di riempimento che inizia a volumi di 100-150 ml; durante questa fase la vescica si rilascia e si distende, grazie a caratteristiche intrinseche quali conforma-

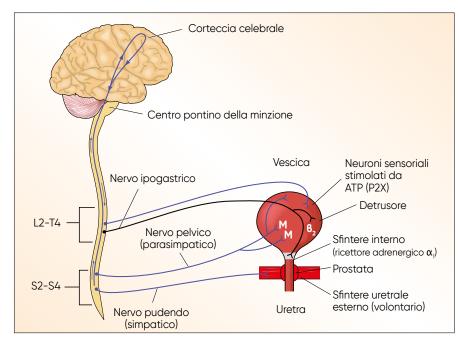


Figura 1. Anatomia funzionale della minzione.



zione anatomica, elasticità e capacità di adattamento del tessuto muscolare, mentre gli sfinteri si contraggono consentendo la "continenza".

Fase di svuotamento: con l'incremento della distensione vescicale oltre i 150-200 ml, stimoli minzionali vengono inviati attraverso le vie nervose afferenti periferiche al midollo spinale e al SNC. A livello cerebrale gli stimoli si integrano e si interpretano, ed è possibile in condizioni normali rimandare la minzione a seconda delle situazioni sociali in cui ci si trova; in caso contrario si avvia la minzione, che si espleta tramite la contrazione del muscolo detrusore della vescica e il rilasciamento degli sfinteri, con il contestuale contributo della contrazione della muscolatura addominale. In condizioni fisiologiche la muscolatura della parete vescicale si contrae ad una pressione intracavitaria di 16-18 cmH₂O, corrispondente a un volume urinario di circa 400 ml; il controllo corticale permette però di trattenere volontariamente l'urina in vescica fino a volumi di 700-800 ml. Al di sopra di questi valori il riflesso della minzione diventa incoercibile e lo svuotamento vescicale avviene automaticamente, senza possibilità di controllo.

Disturbi vescicali nella SM

I sintomi da disfunzione del tratto urinario inferiore (*Low Urinary Tract Symptoms*, LUTS) sono fra i più comuni associati alla SM, presenti a seconda delle casistiche nel 75-90% dei pazienti durante il decorso della malattia, in oltre il 49% dei casi fra i sintomi di esordio, ed in circa il 2-5% dei casi come primo sintomo isolato; raggiungono una prevalenza del 90-100% nelle fasi avanzate di malattia, in presenza di grave disabilità e preminente interessamento midollare ⁽¹⁾.

I LUTS, in particolare l'incontinenza urinaria, vengono considerati dai pazienti fra i sintomi peggiori, con effetti negativi in ambito economico e psicosociale (lavoro, attività sociali/relazionali) tali da indurre il 19% di essi a non uscire di casa ed il 15% a non avere una vita sociale, con un notevole impatto negativo sulla QoL. Sono associati ad un alto tasso di morbidità, complicanze e necessità di ospedalizzazione. Il pattern dei LUTS è influenzato dalla distribuzione topografica delle lesioni demielinizzanti, con severità correlata al grado di disabilità, ed è variabile nel tempo, parallelamente al decorso "dinamico" della SM. Si possono manifestare come:

Sintomi della fase di riempimento vescicale (da vescica iperattiva – overactive bladder, OAB); riconoscono come meccanismo patofisiologico l'ipertonia e l'iperreflessia del muscolo detrusore, con contrazioni incontrollate per perdita dell'inibizione corticale. Il risultato è un'elevata pressione a bassi volumi, che supera rapidamente la resistenza dello sfintere uretrale e causa una perdita involontaria di urine; sono i sintomi più comuni, presenti nel 65% dei casi, ed includono:

- Aumentata frequenza urinaria (oltre 8 minzioni/die).
- Urgenza minzionale: necessità improvvisa ed indifferibile di urinare, difficile da controllare. È il sintomo più frequente lamentato dai pazienti con disfunzione vescicale.
- Incontinenza da urgenza: perdita involontaria di urine accompagnata o preceduta da urgenza minzionale; presente nel 34-72% dei pazienti con disfunzione vescicale.
- Nicturia: necessità di alzarsi una o più volte durante la notte per urinare.

Sintomi della fase di svuotamento vescicale; sintomi cosiddetti "ostruttivi", meno frequenti, presenti in cir-

ca il 25% dei pazienti, che includono:

- Esitazione minzionale: difficoltà ad iniziare la minzione in seguito allo stimolo ad urinare.
- Necessità di utilizzare il torchio addominale per iniziare o sostenere l'atto minzionale.
- Intermittenza: il flusso di urina si arresta e riparte una o più volte durante la minzione.
- Mitto debole.
- Sensazione di incompleto svuotamento.
- comparsa di residuo vescicale postminzionale (RPM).

Sintomi misti, irritativi ed ostruttivi, presenti in circa il 10% dei casi, risultato di una combinazione di uno o più sintomi delle due fasi vescicali; sono dovuti a iperreflessia detrusoriale con dissinergia detrusore-sfintere ed includono:

- Esitazione minzionale.
- *Dribbling* (incontinenza urinaria post-minzionale con sgocciolamento).
- Incontinenza.

Valutazione e gestione delle disfunzioni minzionali

Nella pratica clinica è possibile distinguere tre diverse fasi nella gestione dei LUTS:

- una <u>prima fase</u> di valutazione, focalizzata a definire precocemente la presenza e il tipo di disfunzione urinaria attraverso l'esame clinico e la raccolta anamnestica;
- la <u>seconda fase</u> fa riferimento alle procedure di gestione minima o di "primo livello";
- la <u>terza fase</u> ha come obiettivo l'identificazione dei pazienti con quadri clinici più complessi, che necessitano di una gestione specialistica e strumentale di secondo livello, meglio se con approccio multidisciplinare/multiprofessionale ⁽²⁾.

Sono state sviluppate diverse linee

guida nazionali per la gestione dei LUTS nella SM, con differenze fra loro, in particolare per quanto riguarda la prima fase gestionale. Mentre le linee guida del Regno Unito (3) raccomandano di eseguire una valutazione diagnostica urologica solo nei pazienti sintomatici, le linee guida francesi (1) propongono un algoritmo che prevede una valutazione di minima in tutti i pazienti, anche asintomatici, comprendente, oltre all'esame obiettivo, la compilazione del diario minzionale, l'esame delle urine e della funzionalità renale, la misurazione del RPM, l'ecografia reno-vescicale, e l' utilizzo di questionari di autovalutazione con specifiche domande sulla presenza ed entità di problemi minzionali, ano-rettali e su frequenza di infezioni urinarie; ciò al fine di ottenere uno screening di soggetti asintomatici ma con presenza di disfunzioni urinarie iniziali e misconosciute. Questa valutazione di minima nei pazienti asintomatici viene proposta anche nelle linee guida italiane, ma solo in funzione del grado di disabilità, della durata di malattia e della presenza di segni o sintomi da interessamento midollare (4). La valutazione deve anche escludere la presenza di concomitanti patologie a carico dell'intero tratto urinario, come ad esempio stenosi uretrali, patologie prostatiche, prolassi, etc., che possono determinare/peggiorare esse stesse i LUTS da vescica neurologica. Per i pazienti sintomatici, in tutte e tre le linee guida si raccomanda la misurazione periodica del RPM e si sottolinea l'importanza di rilevare la presenza di infezioni recidivanti a carico delle vie urinarie, in particolare se con febbre, che rappresentano, insieme a dolore durante la minzione, EDSS > 6 ed età > 55 anni nel sesso maschile, fattori di rischio meritevoli di valutazioni e trattamenti più aggressivi (5).

Più controversa è l'indicazione ad eseguire di *routine* esami diagnostici strumentali più invasivi quale lo studio urodinamico, indagine che cerca di riprodurre le fasi di riempimento e svuotamento vescicale, e che se completo comprende:

- <u>uroflussimetria</u>, esame funzionale che permette la valutazione del flusso minzionale mediante rappresentazione grafica;
- <u>cistomanometria</u>, che registra le variazioni pressorie endovescicali durante le fasi di riempimento e svuotamento vescicale (fornisce informazioni su *compliance*, sensibilità e capacità della vescica);
- profilo pressorio uretrale, che registra la pressione endouretrale lungo il percorso dell'uretra (fornisce elementi di valutazione sullo stato funzionale dell'uretra nell'ambito delle dissinergie sfintere-detrusore e collo-detrusore);
- <u>studio elettromiografico</u>, che rileva l'attività elettrica dello sfintere striato uretrale.

Lo studio urodinamico dovrebbe essere riservato a casi refrattari al trattamento o a rischio di complicanze a carico del tratto urinario superiore, o in previsione di trattamenti endovescicali o chirurgici.

Trattamento

Il primo obiettivo nella gestione dei LUTS è, come già accennato, quello di migliorare i sintomi e, in secondo luogo, prevenire le possibili complicanze a carico delle basse e, soprattutto, delle alte vie urinarie. Per quanto riguarda i sintomi da OAB, in particolare, i trattamenti di prima linea comprendono:

Approccio comportamentale: modificazioni dello stile di vita, quali ad esempio: limitazione dell'introito di liquidi e soprattutto l'assunzione serale, per evitare la nicturia; evitamento di sostanze irritanti la vescica quali alcool, caffeina, succo di limone e dolcificanti artificiali; minzione programmata ad orario.

Se non sufficiente viene associato il trattamento farmacologico, rappresentato da:

Farmaci antimuscarinici (anticolinergici): dopo esclusione della presenza di infezioni urinarie in atto e di un RPM > 100 ml, vengono considerati il caposaldo della terapia medica; anche se il loro uso viene raccomandato nelle diverse linee guida europee già citate (1,3,4) le evidenze a supporto nella SM sono piuttosto scarse (6).

Agiscono attraverso il blocco dei recettori M2 e M3 per l'acetilcolina situati a livello della muscolatura detrusoriale, riducendone l'iperattività, migliorando la *compliance* vescicale e così la continenza. Fanno parte di questa classe di farmaci ossibutinina (in diverse formulazioni), trospio cloruro, solifenacina, tolterodina e propiverina.

Pur condividendo il medesimo meccanismo d'azione, presentano piccole differenze fra loro per quanto riguarda il loro profilo di efficacia e tollerabilità, in base alla selettività per i diversi sottotipi di recettori muscarinici e la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Possono essere gravati da effetti collaterali sistemici, quali visione offuscata, secchezza delle fauci e oculare, prolungamento dell'intervallo QT, peggiorare sintomi già presenti nelle persone con SM quali stipsi e disturbi cognitivi, o esporre al rischio di ritenzione urinaria, per cui durante il trattamento va monitorato periodicamente il RPM. Nella figura 2 è riportato un possibile algoritmo gestionale di base dei sintomi della fase di riempimento.



Farmaci agonisti β -3 adrenergici, il cui capostipite è il mirabegron: recentemente introdotti come alternativa in caso di inefficacia o scarsa *compliance* agli antimuscarinici, non hanno però evidenze specifiche in persone affette da SM; determinano una distensione della vescica durante la fase di riempimento, aumentando in tal modo la capacità vescicale senza alterarne lo svuotamento.

Farmaci antagonisti α-1 adrenergici: utilizzati in presenza di dissinergia detrusore-sfintere, favoriscono il rilassamento uretrale ed alleviano i sintomi ostruttivi. Nella SM la tamsulosina ha dimostrato ridurre il RPM e l'entità delle contrazioni involontarie del detrusore, e aumentare il flusso urinario. Il suo uso è però limitato da possibili effetti collaterali quali vertigini, ipotensione e sonnolenza, per cui se ne consiglia la somministrazione serale. Cannabinoidi: nei pazienti con SM hanno dimostrato efficacia nel ridurre incontinenza da urgenza, frequenza e nicturia.

Desmopressina: utilizzata per controllare il sintomo nicturia; è un analogo dell'ormone antidiuretico (ADH), per cui va raccomandato ai pazienti di ridurre l'assunzione di liquidi, per evitare un sovraccarico idrico, potenzialmente pericoloso.

Riabilitazione del pavimento pelvico: serie di esercizi volti alla presa di coscienza della muscolatura del pavimento pelvico e dell'apparato sfinteriale, al loro potenziamento e corretto utilizzo nella vita di tutti i giorni. Può migliorare sintomi quali incontinenza, urgenza, pollachiuria, nicturia e ritenzione.

Cateterismo intermittente pulito (Clear Intermittent Catheterization, CIC): indicato in presenza di disturbi della fase di svuotamento, con RPM > 100 ml. Il CIC può essere di difficile

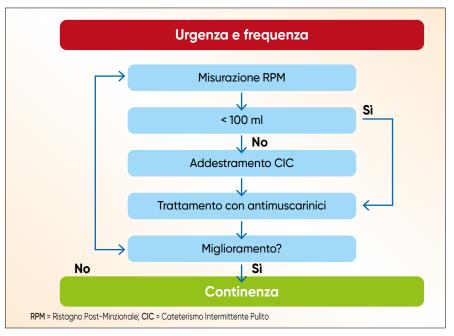


Figura 2. Algoritmo per la gestione dei sintomi della fase riempimento nella SM.

esecuzione per i pazienti con disturbi cognitivi, visivi, motori o di coordinazione a carico degli arti superiori, o in caso di grave spasticità dei muscoli adduttori delle cosce, rendendo necessario il posizionamento di un catetere vescicale a permanenza.

In caso di fallimento dei trattamenti di prima linea o di effetti collaterali, è necessario passare a trattamenti di seconda linea:

Infiltrazione con tossina botulinica tipo A (OnabotulinumtoxinA): autorizzata per l'OAB non responsiva ai farmaci orali; determina un temporaneo blocco della contrazione detrusoriale attraverso l'inibizione del rilascio sinaptico di acetilcolina. I dati di efficacia nella SM sono incoraggianti, con miglioramento clinico o recupero della completa continenza in percentuali intorno al 75%, e con contestuale miglioramento anche dei parametri urodinamici. L'effetto terapeutico inizia dopo circa 2 settimane dall'infiltrazione e può mantenersi per un intervallo di tempo variabile da 4 a oltre 10 mesi. Il maggior rischio è rappresentato da infezioni urinarie e ritenzione, per cui i pazienti devono essere informati dell'eventuale necessità di ricorso al CIC o ad altro metodo di cateterismo, per un periodo anche prolungato; altri potenziali ma rari effetti collaterali includono debolezza generalizzata, disfagia o diplopia, secondari a diffusione sistemica della tossina ⁽⁷⁾.

Neuromodulazione Sacrale (NMS): tecnica mini-invasiva alternativa alle terapie conservative nei pazienti refrattari. Consiste nell'impianto di un generatore di impulsi elettrici (pacemaker) che stimola una radice sacrale, di solito S3, dopo aver verificato l'efficacia del trattamento con una fase test; la NMS agisce modulando la sensibilità vescicale, stimolando le vie afferenti e modificando l'attività cerebrale di controllo. Ha dimostrato di ridurre in modo significativo i sintomi di urgenza e frequenza, il numero di episodi di incontinenza e le complicanze infettive a carico delle alte vie urinarie. I problemi relativi all'utilizzo della NMS nella SM sono rappresentati dal decorso dinamico della malattia, con possibile perdita di efficacia in caso di progressione, e la necessità di espianto del neurostimolatore per eseguire la RMN.

Stimolazione percutanea del nervo tibiale posteriore: il suo meccanismo di azione è ancora poco chiaro, ma si suppone che, tramite lo stimolo afferente, moduli i segnali in arrivo e in partenza dalla vescica attraverso il plesso sacrale. Nella SM ha dato buoni risultati di efficacia in studi preliminari (8).

Cenni di anatomia funzionale della defecazione

Retto-ano, pavimento pelvico e complessi muscolare e sfinteriale interagiscono tra loro determinando la continenza anale e la defecazione. La continenza si basa per l'80% sull'attività dello sfintere anale interno (SAI), la cui contrazione tonica non determina però la chiusura completa del canale anale, che si verifica con il contributo della contrazione dello sfintere anale esterno (SAE), disposto concentricamente intorno al SAI, e del cuscinetto emorroidario. I muscoli pubo-rettale ed elevatore dell'ano, angolando la parete anteriore del retto, partecipano alla limitazione dell'accesso delle feci al canale anale. L'atto della defecazione ha inizio nel momento in cui una contrazione propulsiva dal colon raggiunge il retto: la distensione della parete rettale causata dalla massa fecale induce la comparsa di un riflesso che determina il rilasciamento del muscolo sfintere interno, con il conseguente passaggio del contenuto rettale nel canale anale, la cui natura (solida liquida, gassosa) viene percepita; è poi possibile decidere se soddisfare lo stimolo evacuativo o rimandare in funzione della possibilità di accesso al bagno. Una normale funzione intestinale dipende quindi dalla sinergia e integrità del transito intestinale, dalla funzione dei muscoli del pavimento pelvico, dalla sensibilità ano-rettale, dalla capacità di reservoir del retto, dalla consistenza delle feci e dalle funzioni corticali. Sono poi coinvolti anche fattori ormonali e nutrizionali, che possono influire sulla consistenza della massa fecale, e fattori comportamentali.

Disfunzioni intestinali nella SM

I disturbi intestinali sono molto frequenti nei soggetti con SM, con una prevalenza riportata variabile dal 39 al 73%, maggiore rispetto alla popolazione generale; sono meno studiati rispetto ai disturbi urinari ma spesso sono ad essi associati e rappresentano una fonte di distress per i pazienti, contribuiscono alla disabilità fisica, sono causa di isolamento sociale, e hanno un impatto negativo su QoL, autostima, vita sessuale e relazioni intime; vengono inoltre considerati dai pazienti fra i sintomi più disabilitanti, dopo fatigue e riduzione della mobilità, e considerati come terza causa, dopo spasticità ed atassia, di limitazione della capacità lavorativa, inducendo circa il 15% di essi ad abbandonare il lavoro fuori casa (9).

La correlazione di disturbi intestinali con età, sesso, durata di malattia e grado di disabilità è controversa, ma la loro presenza può, nelle fasi avanzate di malattia, peggiorare altri sintomi della SM quali i disturbi urinari e la spasticità. Le persone con SM hanno poi un numero da due a tre volte maggiore, rispetto ai pazienti non neurologici, di ricoveri ospedalieri per stipsi ostinata, megacolon, sintomi occlusivi e volvolo.

Mentre i LUTS trovano una buona correlazione con il livello anatomico coinvolto dal danno neurologico, tale correlazione è meno chiaramente conosciuta per i disturbi intestinali. La loro origine nella SM è infatti multifattoriale, potendo essere secondaria al processo patologico stesso della malattia, a cause non correlate ad essa o ad una combinazione di entrambe. Il contributo di ogni fattore non è determinabile con certezza, e questo trova riscontro nella mancanza di trattamenti standardizzati. I disturbi funzionali dell'alvo più frequenti delle persone con SM sono rappresentati da stipsi e incontinenza, associati in un'alta percentuale di casi; meno rappresentati sono i disturbi interessanti la parte superiore dell'intestino, anche se nelle persone con SM vi è una maggior incidenza di malattie infiammatorie intestinali.

Stipsi

La definizione di stipsi è in parte soggettiva e si riferisce in generale ad una evacuazione non frequente e difficoltosa, spesso associata a sintomi quali gonfiore o dolore addominale.

Nei criteri diagnostici più utilizzati (10) viene richiesta la presenza nei 2 mesi precedenti di due o più dei seguenti sintomi:

- Tre evacuazioni o meno alla settimana Con presenza in almeno il 25% delle scariche di:
- Sforzo nella defecazione
- Presenza di feci caprine o di fecalomi
- Sensazione d'incompleta evacuazione
- Sensazione di ostruzione o di blocco ano-rettale
- Necessità di ricorrere a manovre manuali per la evacuazione

La stipsi interessa oltre il 50% delle persone con SM durante il decorso della malattia, il 25% in modo persistente. La sua presenza può in molti casi precedere la diagnosi, essere un sintomo precoce ed aspecifico di malattia, o occasionalmente rappresentarne il sintomo di esordio, anche se in genere correla con durata di malattia, grado disabilità e coesistenza di disfunzioni urinarie (11).



La stipsi può essere dovuta a (Fig.3):

- Fattori direttamente legati alla SM quali: alterazioni dell'attività colica, con rallentato tempo di transito; scarsa efficacia del riflesso gastro-colico; incoordinazione/spasticità del pavimento pelvico; presenza di dissinergia retto-anale; ridotta sensibilità di ripienezza rettale
- Fattori correlati alla SM ma estrinseci all'intestino: disturbi cognitivi; debolezza muscolare; fatica; scarsa mobilità; ridotto introito di liquidi, frequente nei pazienti con incontinenza urinaria; utilizzo del CIC, che può alterare le abitudini intestinali; utilizzo di alcuni farmaci sintomatici per la SM (miorilassanti, anticonvulsivanti, antimuscarinici, oppiacei, antidepressivi)
- Fattori non correlati alla SM: fattori psicologici e comportamentali correlati all'evacuazione; danni ostetrici; precedente chirurgia pelvica; utilizzo di farmaci per comorbidità (antiacidi, diuretici, supplementazione di calcio).

Incontinenza fecale

L'incontinenza fecale (IF) viene definita come un involontario o inappropriato passaggio di feci e/o gas attraverso il canale anale e può presentarsi come perdita passiva o conseguente all'impellente bisogno di defecare (urgenza), per incapacità a trattenere il contenuto rettale per un tempo sufficiente a recarsi in un ambiente idoneo all'evacuazione. Interessa circa il 50% delle persone con SM in modo occasionale, il 25% persistentemente. L' IF può essere dovuta a (Fig. 4):

Fattori correlati alla SM: assente sensazione di ripienezza; ridotta compliance dell'alvo; prolungamento del riflesso inibitorio retto-anale; perdita del controllo volontario dello sfintere anale esterno; debolezza

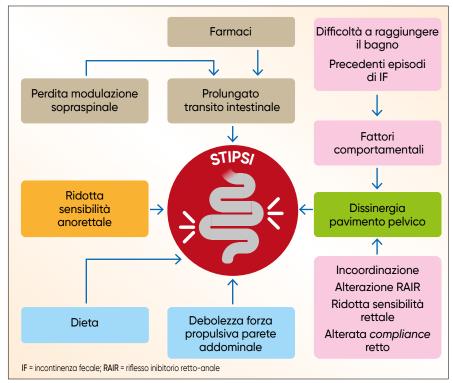


Figura 3. Diagramma che illustra l'origine multifattoriale della stipsi.

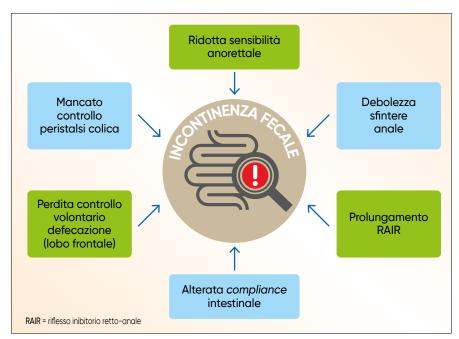


Figura 4. Diagramma che illustra l'origine multifattoriale dell'incontinenza fecale.

del SAE e dei muscoli del pavimento pelvico; generazione di alte pressioni durante la contrazione colica; utilizzo di farmaci (es. baclofen, lassativi);

• Fattori non direttamente correlati alla SM: danni ostetrici; precedente chirurgia anale; diarrea; diarrea da *overflow*.

Valutazione dei disturbi intestinali

La valutazione della funzione intestinale deve essere fatta regolarmente e comprendere:

Un'accurata anamnesi, che indaghi come fosse la funzionalità intestinale prima della diagnosi di SM, e che tenga conto anche delle abitudini igienico-dietetiche, dell'attività fisica svolta e dei farmaci utilizzati (es. farmaci costipanti come gli antimuscarinici ed il baclofen, o farmaci favorenti l'incontinenza fecale come la metformina e le statine);

- la valutazione di associate comorbidità, come diabete e malattie infiammatorie intestinali, pregressi danni ostetrici o chirurgia addominale;
- l'individuazione di sintomi *red flags*, come la presenza di sangue nelle feci, una modificazione dell'alvo senza causa apparente (es. ricaduta di malattia, modificazioni dello stile di vita, o utilizzo di nuovi farmaci), un calo ponderale immotivato; essi richiedono un approfondimento diagnostico multidisciplinare;
- misure cliniche di quantificazione dei sintomi, come la compilazione del diario intestinale per due settimane o la somministrazione di scale

di valutazione come la scala di valutazione della disfunzione intestinale neurologica (*Nurogenic Bowel Dysfunction Score*, NBD) ⁽¹²⁾ e la scala delle feci di Bristol (*Bristol Stool Scale*) ⁽¹³⁾; permettono una graduazione di severità dei sintomi e del loro impatto sulla QoL;

- l'esame clinico, rappresentato dall'esplorazione rettale digitale;
- valutazioni strumentali di secondo livello, solo in casi selezionati, in presenza di sintomi persistenti e di grado severo; comprendono test neurofisiologici, ecografici o radiologici.

Trattamento

Ad oggi la gestione dei disturbi intestinali delle persone con SM è poco soddisfacente, fondata sull'utilizzo di trattamenti per lo più empirici o con evidenze provenienti in prevalenza da studi su pazienti con lesioni midollari traumatiche (*Spinal Cord Injury*, SCI). È necessario un approccio personalizzato e strutturato, di tipo piramidale e con *step* sequenziali, che deve tener conto dei sintomi del paziente, della sua interazione sociale, impegno lavorativo, grado di supporto.

Gli interventi atti a migliorare la stipsi possono spesso avere un effetto positivo anche sui sintomi di incontinenza fecale, se coesistenti e comprendono:

• modificazioni dietetiche e di stile di vita: una valutazione delle abitudini alimentari attraverso diari o questionari può permettere di identificare alcuni fattori scatenanti o aggravanti i sintomi. In particolare sostanze come caffeina, derivati dello zucchero, prodotti alimentari contenenti sorbitolo o lattosio, possono causare o peggiorare urgenza fecale o diarrea. Un incremento dell'assunzione di fibre, aumentando la consistenza

MERCK





LASSATIVI	MECCANISMO D'AZIONE
Osmotici Carboidrati complessi: lattulosio, mannitolo Sostanze saline: idrossido di magnesio, fosfati, sorbitolo Polimeri: polietilenglicole, macrogol	Introdotti nel lume intestinale, non vengono assorbiti e richiamano acqua, favorendo la formazione di feci morbide che transitano con facilità e favoriscono la peristalsi intestinale. È necessario assumere un adeguato apporto di liquidi.
Di massa o di contatto Derivati del difenilmetano: bisacodile, sodio picosolfato Antrachinonici: senna, cascara; fibre di psillium e ispagula Guar, crusca Olio di ricino Docusato	Si gonfiano con acqua nell'intestino e forniscono un volume di materiale che fa da stimolo meccanico per la peristalsi. Alcuni contengono principi attivi irritanti, che stimolano la peristalsi intestinale.
Emollienti Sodio dioctil solfo succinato Paraffina liquida Glicerina	Oli non digeribili che "lubrificano" il contenuto intestinale, facilitando e favorendone il transito.
Procinetici Agonisti colinergici: betanecolo, neostigmina Agonisti serotoninergici: 5-HT4, cisapride Analoghi delle prostaglandine: misoprostolo Antagonisti oppiacei: naltrexone, naloxone	Agiscono con meccanismi differenti fra loro

Tabella 1. Classificazione dei farmaci lassativi e meccanismo di azione.

delle feci, può risultare utile nel controllare l'incontinenza fecale, ma anche, al contrario, peggiorare la stipsi, che può beneficiare invece dell'assunzione di adeguate quantità di liquidi, di un incremento dell'esercizio fisico, dell'innesco del riflesso gastro-colico con l'assunzione di cibi o bevande.

- Massaggio addominale: può essere di aiuto in caso di stipsi, ma lo sforzo richiesto è il più delle volte maggiore rispetto al miglioramento ottenuto.
- Trattamenti farmacologici: in caso di incontinenza fecale si può proporre l'utilizzo di farmaci "costipanti" quali antidiarroici (loperamide), antidepressivi triciclici, oppioidi, che rallentano il transito lungo il colon, diminuiscono la secrezione di fluidi e ne aumentano l'assorbimento, e riducono il rilasciamento sfinteriale. Vi sono scarse evidenze in letteratura sull'utilizzo di farmaci lassativi per il trattamento della stipsi nella SM; possono essere usati anche in combinazione, prestando

- attenzione a possibili effetti collaterali quali gonfiore o dolore addominale, nausea, cefalea, diarrea. Sono suddivisibili in diverse categorie in funzione del loro meccanismo d'azione (Tab. 1).
- Programmi di gestione intestinale: supposte lassative a base di bisacodile o glicerina e clisteri associano nella stipsi lo stimolo farmacologico a quello fisico; utilizzati in momenti adeguati, possono ridurre il volume di feci nel retto ed aiutare a mitigare il rischio degli episodi di incontinenza.
- Biofeedback: tecnica comportamentale tesa a modificare la funzione intestinale facendo riacquisire consapevolezza di funzioni fisiologiche; il paziente viene condizionato ad una maggior sensibilità alla distensione del retto ed a rafforzare la risposta volontaria del muscolo sfintere striato e dei muscoli del pavimento pelvico con l'aiuto di un device esterno. I dati di efficacia nella SM sono scarsi, ma evidenziano un miglioramento significativo
- di stipsi, incontinenza e resistenza al ponzamento, che correla positivamente con la gravità dei sintomi, con una disabilità lieve/moderata e un decorso di malattia non progressivo. Questo tipo di trattamento necessita di motivazione, funzioni cognitive integre, buona interazione paziente-terapista, ma soprattutto di un'integrità dei meccanismi di controllo neuromuscolare, per permettere di attivare in modo volontario ed efficace il *pattern* di funzionamento alterato ⁽⁹⁾.
- Irrigazione trans-anale: si esegue con un dispositivo che permette di infondere nel colon-retto 800-900 ml di normale acqua attraverso una pompa manuale che crea una pressione positiva nel sistema. Una sonda munita di un palloncino gonfiabile posizionata nel retto garantisce una totale continenza della zona sfinterica anale, per cui la pressione positiva impressa al liquido si trasmette anche all'interno del colon, producendo la distensione del-

le sue pareti ed una sua contrazione riflessa. Questa risposta riflessa alla distensione e gli stessi movimenti dell'acqua nel lume del viscere fanno sì che lo svuotamento interessi un tratto notevole del grosso intestino in modo completo e senza residui fecali post-evacuativi. È risultata molto efficace nel migliorare i sintomi di stipsi, incontinenza o associazione di entrambi nei pazienti con SM, riducendo anche il rischio di infezioni urinarie (14).

In caso di fallimento della terapia conservativa si può passare a trattamenti di seconda linea, alcuni dei quali sono stati già descritti in riferimento ai disturbi urinari:

 Neuromodulazione sacrale (NMS): i dati di efficacia per il trattamento dell'IF sono relativi prevalentemente a pazienti con SCI, mentre sono solo aneddotici per i soggetti con SM. Mutuando l'esperienza del suo utilizzo nei pazienti SM con disfunzioni urinarie, dovrebbe essere presa in considerazione solo in una fase di stabilità della malattia, in assenza di ricadute da almeno 2 anni; gli effetti positivi sulla stipsi sono più incerti.

- Stimolazione percutanea del nervo tibiale posteriore: terapia neuromodulatoria minimamente invasiva di provata efficacia per l'incontinenza fecale non neurologica; nella SM ha dato buoni risultati preliminari, che necessitano però di conferme (15).
- Iniezione di sostanze *bulking*: iniezioni di materiale biocompatibile nel canale anale con lo scopo di incrementarne la resistenza al passaggio dell'aria e delle feci ⁽⁹⁾.

• Colostomia: *extrema ratio* in caso di fallimento dei trattamenti precedenti.

Conclusioni

I sintomi disfunzionali sfinterici sono molto frequenti nelle persone con SM, riconoscono un'origine multifattoriale e hanno un notevole impatto negativo sulla QoL di pazienti e caregivers; per il decorso della malattia, dinamico e con tendenza alla progressione nel corso degli anni, possono modificarsi nel tempo, per cui necessitano di un monitoraggio regolare e di una gestione multidisciplinare. I trattamenti devono essere personalizzati, seguendo un approccio sequenziale di tipo piramidale, che parta da semplici modificazioni dello stile di vita fino all'utilizzo nei casi più gravi e resistenti di trattamenti di tipo chirurgico

Bibliografia

- de Sèze M, Ruffion A, Denys P, et al; Groupe d'Etude de Neuro-Urologie de Langue Française (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler. 2007;13(7):915-28.
- Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018;18(8):54.
- Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80(5):470-7.
- 4. Ghezzi A, Carone R, Del Popolo G, et al.; Multiple Sclerosis Study Group, Italian Society of Neurology. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. Neurol Sci. 2011; 32(6):1223-3.
- 5. Denys P, Phe V, Even A, Chartier-Kastler E. Therapeutic strategies of urinary

- disorders in MS. Practice and algorithms. Ann Phys Rehabil Med. 2014;57 (5):297–301.
- Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Withdrawn: Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6): CD004193.
- 7. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, et al. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. Neurourol Urodyn. 2006;25(2):110-5.
- 8. Barboglio Romo PG, Gupta P. Peripheral and sacral neuromodulation in the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction. Urol Clin North Am. 2017;44(3):453-461.
- Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. Degener Neurol Neuromuscol Dis. 2018;8:79-90.

- 10. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016. pii: S0016-5085(16)00222-5.
- Nusrat S, Gulick E, Levinthal D, Bielefeldt K. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. ISRN Neurol. 2012;2012:376023.
- Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. Spinal Cord. 2006;44 (10):625-31.
- 13. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol.1997; 32(9):920-4.
- 14. Preziosi G, Gosling J, Raeburn A, et al. Transanal irrigation for bowel symptoms in patients with multiple sclerosis. Dis Colon Rectum. 2012;55(10):1066-73.
- Sanagapalli S, Neilan L, Lo JYT, et al. Efficacy of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation for the Management of Fecal Incontinence in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. Neuromodulation. 2018;21(7):682-687.

L'intervista a...

Dott.ssa **Patrizia Sola** Responsabile del Centro Malattie Demielinizzanti, AOU Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, e alla sua équipe



Quando nasce il Vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Patrizia Sola. Il Centro Malattie Demielinizzanti di Modena nasce all'inizio del 1980, grazie all'instancabile lavoro della Dott.ssa Elisa Morelli, e afferisce al Dipartimento di Neuroscienze, UO di Neurologia, diretto dal Prof. Stefano Meletti. Nel corso di tutti questi anni, i neurologi che si occupano di SM hanno assistito, con soddisfazione, a grandi cambiamenti e progressi nel trattamento della malattia, passando da una totale assenza di cure efficaci, alla disponibilità delle prime terapie immunomodulanti negli anni '90, ai farmaci biologici, fino a farmaci immunosoppressori innovativi, che si propongono di "riprogrammare" il deficit immunologico alla base della patologia, introdotti negli ultimi anni. Inoltre, la disponibilità di farmaci sempre più potenti è per i neurologi fonte di crescente impegno, dovendo imparare nel tempo ad affrontare problemi di sicurezza, appropriatezza, farmacovigilanza e farmacoeconomia. Nell'ambito delle Regioni

furono nominati i "Centri per l'erogazione dei farmaci immunomodulanti" e già allora, nella Regione Emilia Romagna, prese vita un gruppo di lavoro, tuttora molto attivo e coeso, formato da tutti i neurologi che si occupano di questa malattia, con l'obiettivo di condividere percorsi diagnostico-terapeutici e progetti di ricerca, sposando un "modello di rete" che pone il malato al centro, al fine di garantire uniformità

e appropriatezza di cura. Il lavoro in Regione del gruppo dei Neurologi ha portato, nel 2011, alla condivisione di raccomandazioni per la gestione della SM ("Percorso regionale Emilia-Romagna di diagnosi e terapia della sclerosi multipla") e, nel 2014, alla condivisione del PDTA ("Documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata alla persona con sclerosi multipla"), frutto del lavoro multidisciplinare



Patrizia Sola, Responsabile del Centro SM di Modena.



Ingresso dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale Civile di Baggiovara, Modena.

dei professionisti, delle Istituzioni e dell'AISM. Nel febbraio 2018 è stato infine formalizzato il PDTA del Centro Malattie Demielinizzanti dell'AOU di Modena e, nel marzo 2018, si è costituito il gruppo di lavoro Interaziendale (AOU Modena - AUSL Modena - Nuovo Ospedale Sassuolo), con l'obiettivo di integrare in un percorso comune le attività garantite alle persone con SM sul territorio e negli Ospedali della Provincia di Modena, ricostruendo la geografia delle reti interdisciplinari, con il coinvolgimento delle risorse sanitarie e sociali presenti. In particolare, la nostra attività clinica è centrata sui diversi bisogni del malato, tenendo conto delle diverse "fragilità", focalizzando e mirando gli interventi sanitari e socio-assistenziali in modo flessibile, per dare risposta in modo tempestivo alle necessità del

malato, in qualsiasi fase di malattia egli si trovi. Molto è stato fatto negli anni presso il nostro Centro, sia come assistenza al malato, coinvolgimento di professionalità sanitarie, disponibilità di terapie innovative, anche nel contesto di trials sperimentali, sia nel campo della ricerca, sia nell'attività di formazione sull'assistenza e la ricerca dei professionisti coinvolti (medici, infermieri, psicologi, fisioterapisti, biologi, etc.).

Mi potrebbe descrivere l'organizzazione (in termini di differenti professionalità) del Vostro Centro?

Patrizia Sola. L'attività del nostro Centro si svolge presso i locali del Day Hospital neurologico.

Il personale dedicato si compone di tre medici, coinvolti anche nelle altre attività della Clinica Neurologica:

- Dott.ssa Patrizia Sola (Responsabile del Centro e del laboratorio di Neuroimmunologia),
- Dott.ssa Francesca Vitetta, Dirigente Medico
- Dott.ssa **Diana Ferraro**, Medico Ricercatore Universitario
- Infermiera, Sig.ra Francesca Prompicai, con formazione specifica sulla SM, attualmente affiancata dall'infermiera Sig.ra Silvia Parisi.

Possono inoltre essere presenti medici in formazione specialistica, medici frequentatori e studenti universitari. I medici del Centro e la Dott.ssa *Roberta Bedin* (Biologa del Laboratorio di Neuroimmunologia) sono attivamente coinvolti in *trials* clinici e in attività di ricerca.

Il punto nevralgico del nostro Centro è rappresento dall'infermiere dedicato alla SM, che rappresenta il primo riferimento del malato e della sua famiglia e dell'organizzazione dei suoi bisogni e dei percorsi di cura.

L'attività del Centro si svolge ogni giorno feriale, con la presenza di almeno uno dei neurologi, sia per le visite, che per la gestione delle terapie. Le figure professionali maggiormente e costantemente coinvolte nel lavoro multidisciplinare sono rappresentate, oltre che dai neurologi e dagli infermieri dedicati, dallo psicologo e dal fisiatra e dai fisioterapisti.

Laura Valentini (Psicologa, Servizio di Psicologia Clinica, AOU Modena): Una delle caratteristiche peculiari del nostro Centro è il trattamento multidisciplinare. Tra gli obiettivi principali c'è quello di fornire un trattamento globale al paziente, nell'ottica di sostenere il processo di elabora-

zione del vissuto traumatico connesso alla diagnosi e valutarne le implicazioni e i vissuti psicologici, promuovendo una cultura osservazionale centrata sulla relazione con il paziente, nella costante interazione tra operatori. Il percorso di elaborazione permette al paziente di entrare in contatto con i vissuti emotivi e di acquisire maggiore consapevolezza, sia della patologia, sia delle risorse residue e delle capacità mantenute. Per questo motivo lavoriamo in stretta collaborazione con tutte le figure professionali sopra citate, in tutte le fasi di trattamento, compreso il momento di comunicazione di diagnosi. Il Centro mantiene, da alcuni anni, una formazione costante attraverso moduli di formazione sul campo. Negli ultimi anni all'interno del PDTA aziendale, la

Dott.ssa Valentini, in collaborazione con la Dott.ssa Giorgia Bianconi (psicologa a contratto del Servizio di Psicologia Clinica), ha realizzato un percorso, strutturato per i pazienti, che prevede alcuni incontri con lo psicologo dopo la comunicazione della diagnosi. L'obiettivo primario è di valutare l'impatto traumatico nelle persone che ricevono diagnosi di SM, in caso di situazioni specifiche garantire un supporto psicologico, mantenendo un approccio di tipo integrato e multidisciplinare, favorire la gestione delle reazioni emotive e interpretare correttamente i sintomi fisici, in modo da evitare accessi continui e ripetuti, senza un motivo reale, sia al PS che al DH Neurologico. Particolare attenzione è rivolta alle persone che ricevono diagnosi di SM in una fase pre-



Da sinistra: Sonia Susassi (Fisioterapista), Stefano Cavazza (Fisiatra), Maria Assunta Greco (Fisioterapista), Federica Fanelli (Fisioterapista).



Le infermiere Silvia Parisi e Francesca Prompicai.

coce della vita: negli ultimi anni sono più frequenti gli esordi di malattia in giovani adolescenti (età: 12-17 anni) e in età pediatrica. Il trattamento psicologico prevede anche un lavoro di sostegno rivolto ai caregivers (familiari) per migliorare la presa in carico e la cura della patologia in un'ottica integrativa.

Stefano Cavazza (Fisiatra UO Medicina Riabilitativa, AOU Modena): insieme alla collega Maria Longhi e ad un attivissimo gruppo di fisioterapisti, Francesca Cappa, Maria Assunta Greco, Sonia Susassi, Federica Fanelli, Isabella Vacca, lavoriamo con un approccio interprofessionale con un modello tipo decision-making, proponendo obiettivi orientati ai bisogni nell'ambito della funzione, dell'attività e della par-

tecipazione. Gli interventi sono di ordine riabilitativo individuale o in gruppo e sono orientati a recuperare funzioni motorie, migliorare l'autonomia nelle attività quotidiane, domestiche e vocazionali. Si ricercano soluzioni adattative e compensatorie con ausili e si danno consigli sulle modifiche dell'ambiente di vita, per permettere la massima autonomia possibile. Il gruppo svolge inoltre una attività di tipo educativo sugli assistenti, i caregivers e sul paziente, nonché di counseling in collaborazione con ali altri specialisti. L'intervento prevede una presa in carico, anche longitudinale nel tempo, con intervento sui bisogni e verifica degli obiettivi riabilitativi specifici, nonché periodici incontri con l'équipe al completo. L'intenzione condivisa dal team è di far percepire al paziente con disabilità rilevanti una presa in carico che non termini con il ciclo di trattamento riabilitativo.

Patrizia Sola: Altre professionalità di particolare rilievo sono:

- Urologi: il Dott. Vittorio Silingardi dell'Ospedale di Sassuolo la Dott.ssa Nancy Ferrari dalla AOU di Modena, con particolare esperienza in Neuro-urologia. A Sassuolo viene eseguita la terapia con tossina botulinica e possono essere posizionati neurostimolatori.
- Oculisti: le Dott.sse Veronica Volante e Laura Chiesi della Clinica Oculistica dell'AOU di Modena, con le quali è stato approntato un percorso specifico per i pazienti con neurite ottica.
- Dietologha: la Dott.ssa Francesca Cortesi si occupa deglli aspetti connessi alle corrette abitudini alimentari, anche per evitare gli eccessi ponderali, che possono peggiorare la disabilità.
- · Ginecologi: è attiva da molto tempo una proficua collaborazione con il Centro di Fecondazione Assistita e Gravidanze a Rischio del Policlinico di Modena (Prof. Simone Giulini e Dott.ssa Isabella Neri), per tutte le problematiche legate alla genitorialità, compresa la conservazione di oociti e spermatozoi. Recentemente, è stato elaborato un percorso territoriale multiprofessionale, chiamato "Percorso Donna", indirizzato a garantire alla donna con SM l'assistenza di professionisti (ginecologi, ostetriche, psicologi) dell'AOU e del territorio, adequatamente formati sugli aspetti di questa



Elisa Merelli, fondatrice del Centro SM nel 1980, e Patrizia Sola, attuale Responsabile del Centro.



malattia, che la possano sostenere per qualsiasi problematica inerente alla sfera ginecologica/ riproduttiva. Essendo potenzialmente molto complesse e peculiari le situazioni in cui si può trovare una donna con SM, è fondamentale che i professionisti identificati siano in costante contatto con i neurologi del Centro e che siano costantemente aggiornati sulle evidenze scientifiche relative agli argomenti di interesse comune. Sono già state eseguite iniziative formative sull'argomento.

L'équipe si riunisce almeno mensilmente per discutere casi critici, eventuali problematiche di tipo organizzativo, esporre nuovi progetti assistenziali e di ricerca. Ad alcuni incontri partecipano anche i rappresentanti dell'AISM. Infine, le analisi liquorali e l'attività di ricerca neuroimmunologica del Centro sono svolte presso il Laboratorio di Neuroimmunologia, dalla Dott.ssa *Roberta Bedin*, biologa.

Dal punto di vista della struttura (Infrastrutture e apparecchiature), quali sono le risorse a disposizione di questo Centro?

Il Centro Malattie Demielinizzanti di Modena, così come tutte le attività connesse alle Neuroscienze, si trova presso l'Ospedale di Baggiovara (OCB), ad elevata tecnologia e dotato delle più recenti attrezzature per la diagnostica neuroradiologica e di laboratorio, nonché *Centro Hub* per la traumatologia e per le patologie neurologiche e cardiologiche tempo-dipendenti.

La Clinica Neurologica di Modena è in continua espansione in tutti i principali settori, quali lo *stroke*, l'epilessia, le malattie neuromuscolari, i disturbi del movimento, i disturbi del sistema cognitivo, la neurofisiologia, l'applicazione di neurostimolatori.

Sono a disposizione palestre ben attrezzate per la fisioterapia ed un centro di idroterapia per la riabilitazione in acqua.

Vi è un Servizio di Neuropsicologia di lunga esperienza, coordinato dalla Dott.ssa *Mariangela Molinari*, dove, oltre ai *test* indirizzati a rilevare *deficit* cognitivi, è da poco iniziato un progetto di riabilitazione cognitiva.

Il Servizio di Neuroradiologia dispone di apparecchiature di avanguardia, delle quali una con magnete 3T, e con spazi dedicati per i malati di SM. È inoltre disponibile la risonanza funzionale.

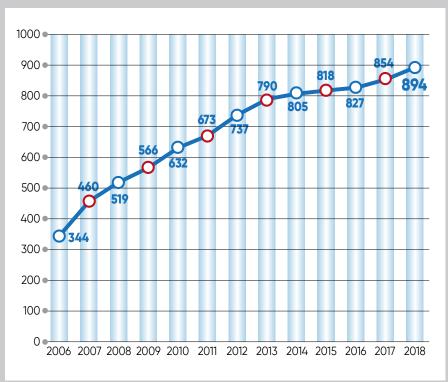
Disponiamo di un Laboratorio di

Neuroimmunologia che fa parte della nostra UO, dove viene svolta l'analisi del liquor, la diagnostica delle demenze e l'attività di ricerca sulla SM.

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

Francesca Vitetta. Considerando che la popolazione dell'Emilia Romagna è di oltre 4.452.200 di abitanti (popolazione residente al 1° gennaio 2018 – stima ISTAT), è possibile stimare una prevalenza di 8.550 casi di SM sull'intero territorio regionale, con un'incidenza stimata di 245 nuovi casi/anno. In provincia di Modena è stimata una prevalenza di 1.347 persone con SM.

Nel corso degli anni si è assistito ad un continuo afflusso di malati fino a rappresentare, per la



Pazienti con malattie demielinizzanti in carico al Centro SM di Modena dal 2006 al 31/12/2018.

numerosità della casistica e organizzazione del Servizio, uno dei maggiori Centri della nostra Regione. Il nostro Centro ha aderito al progetto "Registro Italiano Sclerosi Multipla" e tutti i pazienti erano già stati da tempo inseriti, e sempre aggiornati, nella piattaforma IMED.

Il numero di pazienti con malattie demielinizzanti in carico al Centro aumenta ogni anno, passando dai 344 casi del 2006, agli 894 casi registrati a dicembre 2018. Oltre alla SM, la casistica comprende malattie dello spettro delle neuromieliti ottiche, CIS o RIS in follow-up.

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

Patrizia Sola. Il Centro Malattie Demielinizzanti (CMD) di Modena risponde ai requisiti previsti dal DGR n. 1895 del 19 dicembre 2011 "Requisiti per l'accreditamento delle strutture di Neurologia" ed è in grado di offrire, secondo i criteri di prescrivibilità vigenti, tutte le terapie immunomodulanti ed immunosoppressive attualmente disponibili, secondo norme di buona pratica clinica e con accurati programmi di farmacovigilanza. Il Centro partecipa inoltre a trials clinici di fase II, III e osservazionali, ed a progetti di ricerca clinica.

Molta attenzione viene infine prestata alle cure palliative ed al trattamento dei sintomi che peggiorano la qualità della vita, soprattutto nei pazienti con fasi avanzate di malattia.

Come affrontate la disabilità e la necessità di riabilitazione? Che cosa potete offrire ai pazienti in questo senso?

Diana Ferraro. Come già descritto dal Dott. Stefano Cavazza, i neurologi del Centro SM, dopo la diagnosi o durante il follow-up, possono riscontrare la necessità di una valutazione funzionale, di un intervento riabilitativo per compromissione motoria-funzionale o altri bisogni di area riabilitativa. La presa in carico avviene attraverso l'elaborazione del Proaetto Riabilitativo Individuale (PRI) da parte del medico specialista in riabilitazione, in condivisione con gli altri specialisti coinvolti. Al fisiatra del Centro o dei Servizi territoriali, dopo valutazione funzionale della persona ed ambientale da parte del fisioterapista, spetta anche l'eventuale prescrizione degli ausili. In occasione degli incontri di équipe multidisciplinare vengono discussi e condivisi l'andamento e l'esito dei percorsi riabilitativi, eventuali problematiche riscontrate e particolari necessità.

I pazienti che presentano disturbi di deglutizione e/o fono-artico-latori sono valutati dal Servizio di logopedia (Dott.ssa Carla Budries) e/o dall'UO di Medicina Riabilitativa. Inoltre l'AISM di Modena, in collaborazione con il Centro di Medicina dello Sport, promuove attività fisica assistita.

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

cosa possiamo aspettarci per il futuro (ricerca sulla patologia e nuove prospettive terapeutiche)?

Francesca Vitetta. Negli ultimi 25 anni, l'avanzare delle conoscenze sui meccanismi patogenetici e delle tecnologie nel campo della ricerca neuro-immunologica ha dato forte impulso all'innovazione in campo farmaceutico, rendendo possibile lo sviluppo di terapie dotate di sempre maggiore efficacia e di crescente specificità. È ipotizzabile che il progredire delle conoscenze possa aiutare sempre più nella scelta del farmaco e nella "personalizzazione" della cura nel singolo soggetto in base alle sue specifiche caratteristiche. Per il futuro ci aspettiamo conferma che le terapie ad alta efficacia di più recente introduzione siano in arado di modificare la storia naturale della malattia e riescano a impedire o allontanare molto nel tempo il raggiungimento di disabilità elevate e la transizione verso forme progressive di malattia.

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

Diana Ferraro. Il Centro partecipa a trials clinici (fasi II-IV), a studi spontanei collaborativi multicentrici nazionali ed internazionali, aderisce al progetto "Registro Sclerosi Multipla", coordinato da FISM e Università di Bari, ed è promotore di studi mono- e multicentrici riguardanti biomarcatori di diagnosi e prognosi e aspetti clinici e neuro-immunologici della malattia. Dal punto di vista neu-





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



ro-immunologico, la stretta collaborazione con immunologi e biologi (Prof. Andrea Cossarizza e Prof. Marcello Pinti) ha portato negli anni a svolgere studi sul ruolo delle cellule natural killer invariant (NKI) nella SM e sul neuro-immunometabolismo, con particolare attenzione alle forme progressive di malattia. Gli aspetti clinici esplorati riguardano il dolore cronico, la nevralgia trigeminale, la gravidanza e l'efficacia e tollerabilità dei farmaci immunomodulanti nella real-life. Il nostro gruppo, inoltre, si è storicamente

interessato alla possibile ipotesi virale sull'origine della malattia, in particolare riguardo al possibile ruolo di herpesvirus e retrovirus e, più di recente, ha rivolto l'interesse a biomarcatori di diagnosi e prognosi della malattia. Tra questi, spiccano gli studi sul ruolo prognostico negativo delle bande oligoclonali IgM, sulla specificità delle bande oligoclonali, sul ruolo di citochine infiammatorie, su marcatori di diagnosi più sensibili, quali le catene leggere liquorali, e su marcatori di decorso quali i neurofilamenti sierici.

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

Patrizia Sola. Ciò che ci proponiamo è di poter continuare a svolgere il nostro lavoro che ha portato nel tempo a standard di eccellenza, nonostante la scarsità di risorse, sperando di riuscire a migliorare e implementare i percorsi multidisciplinari, continuare a garantire la qualità delle prestazioni e la continuità assistenziale ai nostri pazienti e di poter svolgere la nostra attività di ricerca ■



Equipe del Centro Malattie Demielinizzanti, AOU Ospedale Civile di Baggiovara; da sinistra: Roberta Bedin (Biologa), Francesca Prompicai (Infermiera), Silvia Parisi (Infermiera), Francesca Vitetta (Neurologa), Marcella Malagoli (Neuroradiologa), Sonia Susassi (Fisioterapista), Diana Ferraro (Neurologa), Patrizia Sola (Neurologa, Responsabile del Centro SM), Stefano Cavazza (Fisiatra), Maria Assunta Greco (Fisioterapista), Federica Fanelli (Fisioterapista), Laura Valentini (Psicologa), Francesca Villanti (Psichiatra).

I nuovi criteri diagnostici per la sclerosi multipla (McDonald 2017) e il loro impatto nel *real world setting*

Ilaria Cerillo

Neurologo libero-professionista, Napoli

Premessa

La diagnosi di Sclerosi Multipla (SM) si è continuamente evoluta nel tempo fin dalla sua prima descrizione nel 1868 da parte di Jean Martin Charcot. Da questa iniziale descrizione, i criteri diagnostici sono stati influenzati dalla crescente disponibilità di nuove indagini paracliniche di supporto, inclusi i potenziali evocati visivi e sensitivi (1), le bande oligoclonali liquorali (2) e, più drammaticamente e in anni relativamente recenti, dai progressi nell'*imaging* di

risonanza magnetica (MRI).

Le notevoli rivelazioni dei primi studi di RM nella storia naturale della SM sono state la forza trainante che ha portato alla definizione dei primi criteri di McDonald del 2001 ⁽³⁾.

Le successive correlazioni clinico-radiologiche, supportate da una migliore tecnologia, hanno influito in modo significativo sulle revisioni del 2005 e del 2010 ^(4,5) e, più recentemente, del 2017 operate dal *Panel* internazionale sulla diagnosi nella SM ⁽⁶⁾ (Tab. 1).

Dal 2010 al 2017: cosa è cambiato?

Le revisioni ai criteri del 2010 sono state motivate dalla scoperta di nuovi dati in varie aree di interesse: la necessità di applicare i criteri a popolazioni differenti, la diagnosi differenziale con altre patologie come quelle dello spettro della neuromielite ottica; la diagnosi in individui con presentazioni diverse da una tipica sindrome clinicamente isolata (CIS); la frequenza e le conseguenze di diagnosi errate;

	NUMERO DI LESIONI CON EVIDENZA CLINICA OBIETTIVA	DATI ADDIZIONALI NECESSARI PER LA DIAGNOSI DI SM		
≥ 2 attacchi clinici	≥ 2	Nessuno		
≥ 2 attacchi clinici	1 (così come l'evidenza di un precedente attacco coinvolgente un sito anatomico distinto)	Nessuno		
≥ 2 attacchi clinici	1	DIS (attacco clinico addizionale in un sito anatomico distinto)		
1 attacco clinico	≥ 2	DIT (attacco clinico addizionale, RM o bande oligoclonali)		
1 attacco clinico	1	DIS e DIT		

Tabella 1. Criteri di McDonald 2017 (Adattata e modificata da Ref. 6).

test liquorali e altre indagini paracliniche che potrebbero essere usati per diagnosticare la SM; la proposta di revisione dei criteri di RM avanzata nel 2016 dal gruppo MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*) (Tab. 2).

Bande oligoclonali

I criteri di McDonald del 2010 hanno posto poca enfasi sull'importanza delle bande oligoclonali liquorali per la diagnosi di SM, sebbene esse siano state riconosciute come indicatore accurato della sintesi di IgG intratecali e quindi come valido supporto diagnostico. Esse possono ora sostituire la disseminazione temporale (DIT) in una CIS in cui sia stata già dimostrata la disseminazione spaziale (DIS). Esistono prove sufficienti che, negli adulti con CIS, controllando per variabili cliniche, demografiche e radiologiche, le bande oligoclonali sono un predittore indipendente di una seconda ricaduta ⁽⁷⁾. Il *Panel* raccomanda che, con una presentazione tipica di CIS, la soddisfazione dei criteri clinici o di RM per la DIS, e in assenza di una spiegazio-

ne alternativa, la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali liquorali consente una diagnosi di SM anche se i risultati della RM al basale non soddisfano i criteri per la DIT e in assenza di un secondo attacco o di una nuova lesione o attività di malattia all'*imaging* seriato. Ciò consente di considerare le bande oligoclonali in sostituzione della DIT.

Dati di valutazione per il rilevamento delle bande oligoclonali in campioni di riferimento di soggetti affetti da SM e altri disordini neurologici in-

	McDONALD 2001	McDONALD 2005	McDONALD 2010	McDONALD 2017
	≥3 delle seguenti	≥ 3 delle seguenti	≥ 1 lesione in ciascuna delle ≥ 2 localizzazioni caratteristiche	≥ 1 lesione in ciascuna delle ≥ 2 localizzazioni caratteristiche
DIS (disseminazione nello spazio)	9 lesioni in T2 o 1 assumente contrasto 3 o più lesioni periventricolari 1 o più lesioni juxtacorticali 1 o più lesioni infratentoriali 1 lesione midollare può sostituirne una cerebrale	9 lesioni in T2 o 1 assumente contrasto 3 o più lesioni periventricolari 1 o più lesioni juxtacorticali 1 o più lesioni infratentoriali 1 lesione midollare può sostituirne una infratentoriale Le lesioni midollari, di qualsiasi numero, possono essere incluse nel conteggio delle lesioni totali	Periventricolare Juxtacorticale Infratentoriale Midollo spinale Tutte le lesioni sintomatiche escluse quelle del tronco e midollari	Periventricolare Juxtacorticale Infratentoriale Midollo spinale Tutte le lesioni sintomatiche sono incluse
DIT (disseminazione nel tempo)	1 lesione assumente contrasto ad almeno 3 mesi da un evento CIS 1 nuova lesione in T2 relativa a una precedente RM almeno 3 mesi dopo una CIS	1 lesione assumente contrasto ad almeno 3 mesi da un evento CIS 1 nuova lesione in T2 relativa a una precedente RM almeno 30 giorni dopo una CIS	Una nuova lesione in T2 in una RM di follow-up indipendentemente dalla RM al basale La presenza contemporanea di lesioni asintomatiche assumenti e non assumenti contrasto	Una nuova lesione in T2 in una RM di follow-up indipendentemente dalla RM al basale La presenza contemporanea di lesioni sintomatiche e asintomatiche assumenti e non assumenti contrasto Le lesioni del nervo ottico rappresentano un'eccezione

Tabella 2. Evoluzione dei criteri di risonanza per la disseminazione nello spazio e nel tempo (Adattata e modificata da Ref. 7).



fiammatori e non infiammatori indicano una sensibilità analitica del 92,8% (IC 95%: 88,6-95,5; basato su 8.205 test) e una specificità del 94,1% (IC 95%: 90,9-96,2) ⁽⁸⁾. Le bande oligoclonali possono essere ritrovate in almeno altre 30 malattie. La specificità diagnostica clinica delle bande oligoclonali si riduce, dunque, dal 94% (11.136 pazienti) in confronto a controlli sani e soggetti con malattie neurologiche non infiammatorie, al 61% (2.331 pazienti) in confronto a soggetti con malattie infiammatorie ⁽⁹⁾.

Pertanto, le indagini liquorali possono anche suggerire diagnosi alternative (soprattutto la neuromielite ottica, ma anche la malattia di Lyme, l'encefalite da HIV, le sindromi paraneoplastiche, i linfomi) e in particolare in presentazioni atipiche di CIS, rivelando, ad esempio, un'elevata conta leucocitaria o l'assenza di bande oligoclonali, aumentando così la specificità analitica e contribuendo ad evitare diagnosi errate (Tab. 3).

Le presentazioni atipiche includono: neurite ottica bilaterale, neurite ottica con scarso recupero della visione, paralisi completa di sguardo o oftalmoplegia fluttuante, nausea, vomito o singhiozzo intrattabili, mielite trasversa completa, encefalopatia, declino cognitivo subacuto, fatica isolata, cefalea o meningismo, sintomi costituzionali (10).

Pertanto, nei criteri di McDonald del 2017, il *Panel* raccomanda l'esecuzione di una puntura lombare nei seguenti casi:

- in presenza di un'inequivocabile evidenza clinico-radiologica di SM;
- quando vi è una presentazione non classica, inclusa la SM progressiva;
- quando vi è una presentazione clinica, radiologica e laboratoristica atipica per SM;
- in popolazioni specifiche (7).

Lesioni sintomatiche come evidenza di DIS e DIT

In precedenza, le lesioni sintomatiche in un paziente con CIS del tronco-encefalo o del midollo spinale non potevano essere considerate come prova di DIS o di DIT, per evitare il cosiddetto doppio conteggio. Studi recenti hanno dimostrato che l'inclusione di lesioni sintomatiche nella determinazione della DIS o della DIT aumenta la sensibilità diagnostica con una piccola o nulla riduzione della specificità ed è stata proposta nei criteri MAGNIMS 2016. In base a questi da-

ti, il gruppo di esperti ha raccomandato di includere le lesioni sintomatiche e asintomatiche nella determinazione della DIS e della DIT. Un'eccezione è rappresentata dalle lesioni del nervo ottico in un soggetto affetto da neurite ottica, poiché il gruppo di esperti ha ritenuto che vi fossero prove insufficienti a sostenere l'inclusione del nervo ottico come sito per determinare la DIS in questi pazienti ⁽⁸⁾.

Lesioni corticali equivalenti alle lesioni juxtacorticali

Secondo i criteri di McDonald del 2010, la DIS può essere stabilita con almeno una lesione in T2 in almeno due delle quattro localizzazioni caratteristiche della malattia (juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale e midollare). È ormai noto da studi patologici che il coinvolgimento della corteccia e della sostanza grigia profonda è estensivo nella SM; le lesioni corticali possono essere subpiali, intracorticali, leucocorticali (alla giunzione sostanza grigia-sostanza bianca) e juxtacorticali. Le lesioni corticali sono difficili da rilevare nelle immagini di risonanza convenzionali da 1,5 o 3 Tesla.

Dato che la RM routinaria non può

CONSIDERAZIONI PER EVITARE UNA DIAGNOSI ERRATA DI SCLEROSI MULTIPLA

- 1. Riconoscere che i criteri di McDonald non sono stati sviluppati per differenziare la SM da altre malattie, ma per individuare la malattia in soggetti con CIS tipica quando le altre condizioni sono state con ogni probabilità escluse
- 2. L'integrazione dei dati derivanti dalla storia, l'esame clinico, l'imaging e le indagini di laboratorio sono fondamentali per indirizzare una corretta diagnosi ed escludere diagnosi alternative
- 3. In assenza di una CIS tipica, la diagnosi di SM dev'essere posta con cautela e confermata da un follow-up clinico-radiologico
- 4. Bisogna adoperare cautela nell'accettare un evento come un attacco clinico in assenza di un'evidenza obiettiva certa
- **5.** Eseguire una RM midollare e un esame del liquor se necessario

Tabella 3. Come evitare diagnosi errata di SM (Adattata e modificata da Ref. 6).

distinguere tra lesioni corticali e juxtacorticali nella SM, è stato raccomandato dal gruppo MAGNIMS di utilizzare un solo termine, "corticale/juxtacorticale", per i criteri diagnostici aggiornati. Il gruppo ha anche considerato l'inclusione delle lesioni corticali nell'iter diagnostico. Quando sono utilizzate sequenze specializzate per l'osservazione della sostanza grigia corticale (come la Double Inversion Recovery, DIR), è stato dimostrato che la presenza di una o più lesioni intracorticali è un predittore indipendente per lo sviluppo di SM clinicamente definita. L'accuratezza dei criteri diagnostici di RM migliora quando si considerano le lesioni intracorticali per la determinazione della DIS, con una precisione dell'81% (11).

Applicazione ai sottotipi di SM

La classificazione dei fenotipi clinici della malattia del 2013 (12) ha mantenuto la distinzione tra SM ad esordio con ricadute e SM con decorso progressivo. La classificazione rivista ha incorporato un'ulteriore categorizzazione in forma "attiva" o meno (basata su ricadute cliniche o sull'attività di malattia alla RM) e progressiva o meno (basata sulla valutazione clinica

della disabilità). L'intento era quello di valutare nel tempo e classificare (e riclassificare secondo necessità) in base al decorso della malattia in un periodo di tempo precedente (ad esempio, 1 anno). Il *Panel* raccomanda di specificare un decorso di malattia non appena la diagnosi di SM è stata posta e di rivalutarlo periodicamente sulla base dei dati accumulati.

Applicazione dei nuovi criteri diagnostici alla *real-life*

Nella pratica clinica, i criteri di Mc-Donald 2017 hanno apportato alcuni vantaggi sostanziali rispetto ai precedenti ⁽¹³⁾.

La prima implicazione è l'anticipazione della diagnosi di SM, possibile all'esordio, laddove, in precedenza, sarebbe stata posta diagnosi di CIS; in secondo luogo, la possibilità di dimostrare la DIT con lesioni attive sintomatiche o con le bande oligoclonali nella CIS.

Schwenkenbecher *et al.* (14) hanno studiato l'effetto dell'applicazione dei criteri di McDonald del 2010 e del 2005 sulla sensibilità diagnostica in 325 pazienti con un evento clinico suggestivo di demielinizzazione trattati tra il 2010 e il 2015. Centotrentasei pazienti

(42%) hanno ricevuto diagnosi di SM definita quando sono stati applicati i criteri del 2010, mentre ciò è avvenuto solo in 70 pazienti (22%), quando sono stati applicati i criteri del 2005. Applicando i criteri del 2017 sulla stessa coorte, è stata possibile la diagnosi di SM al tempo del primo evento clinico in altri 78 pazienti, per un totale di 214 pazienti (66%). Sedici dei 78 pazienti con nuova diagnosi di SM presentavano lesioni sintomatiche alla RM (15 al midollo spinale, 1 nel tronco-encefalo). Quattordici di questi 16 pazienti avevano bande oligoclonali nel liquor e, quindi, hanno ulteriormente soddisfatto il nuovo criterio per la DIT. Settantasei delle 78 persone di nuova diagnosi presentavano un test per le bande oligoclonali positivo. Pertanto, applicando i criteri di McDonald 2017, la SM può essere diagnosticata più frequentemente al momento del primo evento clinico e basandosi principalmente sulla positività delle bande oligoclonali; ciò indica l'importanza dell'analisi del liquor.

SM primaria progressiva

Una diagnosi di SM primaria progressiva può ora essere posta con l'evidenza di una singola lesione sintomatica





infratentoriale, periventricolare, corticale o juxtacorticale, con almeno 1 anno di progressione di malattia e con il riscontro di bande oligoclonali nel liquor.

La sclerosi solitaria progressiva è un termine proposto per descrivere una rara condizione in cui si sviluppa un disturbo motorio progressivo attribuibile ad una singola lesione demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) localizzata in un'area critica lungo il tratto corticospinale del midollo spinale, del tronco encefalico, della sostanza bianca sottocor-

ticale. I pazienti con sclerosi solitaria non soddisfano i criteri di McDonald, in particolare per la DIS. Tuttavia, se i nuovi criteri sono applicati al più grosso studio di soggetti con sclerosi solitaria progressiva (n=30) (15), la presenza di lesioni infratentoriali sintomatiche consentirebbe di diagnosticare la malattia in 8 (27%) di questi pazienti. Questo ha implicazioni importanti per i pazienti con sclerosi solitaria progressiva, in quanto consentirebbe ad alcuni di essi di essere idonei alla somministrazione di farmaci approvati per la forma primaria.

Il requisito di almeno due lesioni midollari per la diagnosi di SM primaria progressiva è stato introdotto nel 2000 nel tentativo di assicurare un'elevata specificità per pazienti con una RM cerebrale nella norma (16); tuttavia, la maggior parte dei pazienti con SM primaria progressiva sperimenta la progressione in forma di una mielopatia.

Pertanto, ad una lesione midollare dovrebbe probabilmente essere dato un peso analogo a quello di una singola lesione in un'altra localizzazione (ad esempio, la corteccia)

Bibliografia

- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1965; 122:552-68.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983;13(3):227-31.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005;58(6):840-6.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.
- 6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F,

- et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.
- McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. Mult Scler Relat Disord. 2018; 24:48-54.
- Thompson AJ, Reingold SC, Cohen JA; International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis - Authors' reply. Lancet Neurol. 2018;17(6):499-500.
- Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2013;262(1-2):1-10.
- **10.** Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017;389(10076):1336-46.
- Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, et al. Intracortical lesions Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. Neurology. 2010;75(22):1988-94.

- **12.** Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
- Mantero V, Abate L, Balgera R, et al. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. J Clin Neurol. 2018;14(3):387-92.
- 14. Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, et al. McDonald Criteria 2010 and 2005 Compared: Persistence of High Oligoclonal Band Prevalence Despite Almost Doubled Diagnostic Sensitivity. Int J Mol Sci. 2016;17(9). pii: E1592.
- Keegan BM, Kaufmann TJ, Weinshenker BG, et al. Progressive solitary sclerosis. Gradual motor impairment from a single CNS demyelinating lesion. Neurology. 2016;87(16):1713–19.
- **16.** Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. Ann Neurol. 2000;47(6):831-5.

Sistema immunitario e sclerosi multipla

Laura Ghezzi

UOSD Malattie Degenerative, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC) a eziologia autoimmune. Le persone affette da SM sono circa 2.3 milioni nel mondo, soprattutto giovani adulti tra i 20 e i 40 anni (1). Il ruolo fondamentale del sistema immunitario nella patogenesi della malattia è reso evidente sia dai dati epidemiologici, sia dai risultati di trials terapeutici che hanno impiegato farmaci attivi su diversi fronti del sistema immunitario stesso. È noto come la SM sia una patologia multifattoriale, al cui sviluppo contribuiscono fattori ambientali e genetici. Non si tratta di una malattia monogenica, ma piuttosto di una patologia in cui diverse varianti genetiche possono contribuire ad aumentare il rischio individuale. Tra queste, l'allele DRB1*1501 del gene HLA di classe II, è il più noto fattore di rischio per lo sviluppo della patologia (OR 3 1) (2). Altre varianti genetiche meno note comprendono i geni che codificano per la catena α del recettore dell'IL2 (IL2RA) e per il recettore dell'IL7 (IL7R) (3). Tra i fattori ambientali che influenzano la suscettibilità allo sviluppo di malattia, i più noti sono sicuramente la pregressa infezione da EBV ⁽⁴⁾ e ridotti livelli sierici di vitamina D ⁽⁵⁾. Dal punto di vista istopatologico è stato dimostrato come le lesioni demielinizzanti attive siano caratterizzate da un infiltrato linfomonocitario composto da cellule appartenenti sia al sistema immunitario innato, sia al sistema immunitario adattativo (linfociti T e B, plasmacellule, cellule dendritiche) ⁽⁶⁾. Inoltre, la presenza di macrofagi e di cellule della microglia attivata è stata documentata da studi più recenti di immunoistologia ⁽⁷⁾.

Sistema immunitario innato

Il ruolo del sistema immunitario innato nella patogenesi della SM è stato indagato meno rispetto a quello adattativo, in quanto fino a qualche anno fa ritenuto di non primaria importanza. Recentemente, è stato invece dimostrato, come la microglia e i macrofagi derivati dai monociti circolanti rivestano un ruolo fondamentale nella determinazione del danno mielinico. I fagociti mononucleati sono la popolazione più rappresentata

all'interno delle lesioni demielinizzanti e sono coinvolti nella determinazione del danno infiammatorio sia direttamente, sia tramite l'interazione con il sistema adattativo (6). Le cellule fagocitiche, inoltre, non determinano solo danno mielinico ma anche quello assonale e sono spesso descritte adese agli assoni danneggiati (8). Nonostante ciò, è stato anche dimostrato come queste cellule rivestano un ruolo importante anche nei meccanismi di riparazione delle membrane mieliniche (9). Sia per i macrofagi derivati da monociti periferici, sia per la microglia, sono stati descritti due possibili fenotipi di attivazione: un fenotipo pro-infiammatorio (M1) e un fenotipo "alternativo" (M2) con un ruolo preponderante nei processi di riparazione. I fattori che influenzano la polarizzazione delle cellule fagocitiche comprendono: fattori solubili, interazioni cellula-cellula e l'internalizzazione della mielina (10). Citochine pro-infiammatorie (IFNy, GM-CSF e TNFα) e immunoregolatorie (IL-10, IL-4 e IL-13), di cui il SNC e il liquor dei pazienti affetti da SM sono ricchi, possono influenzare la polarizzazione in sen-



so M1 o M2 in diverse fasi di malattia. Dopo aver fagocitato i detriti di mielina, è stato dimostrato che i fagociti acquisiscono un fenotipo meno pro-infiammatorio ⁽¹¹⁾. Infine, neuroni e cellule gliali esprimono sulla loro superficie numerose molecole che, dopo aver legato gli specifici recettori sui fagociti ne inibiscono l'attività ⁽¹²⁾.

Sistema immunitario adattativo

Linfociti CD4+

Le evidenze che supportano un coinvolgimento del sistema immunitario adattativo nella patogenesi della SM vengono sia dai modelli sperimentali, sia dall'efficacia dei *trials* che hanno impiegato farmaci diretti contro diverse cellule specifiche di questa branca del sistema immunitario.

L'ipotesi più accreditata sostiene che il danno mielinico sia iniziato da cellule CD4+ effettrici che migrano nel SNC e danno luogo all'infiammazione (13). Nel SNC i linfociti T CD4+ autoreattivi reclutano altre cellule dell'immunità adattativa e innata, causando danno mielinico e assonale con conseguenti sintomi neurologici. Le lesioni caratteristiche della SM contengono cellule CD4+ negli strati più profondi e cellule CD8+ in periferia (14). Queste ultime diventano la popolazione cellulare prevalente con la progressione della lesione, e ciò spiega perché i pazienti sottoposti a deplezione delle cellule CD4+ non hanno tratto alcun beneficio clinico (15). Un'altra spiegazione di questo fallimento potrebbe risiedere nel fatto che un trattamento anti-CD4+ azzera anche le cellule Treg fondamentali per lo spegnimento e l'equilibrio della risposta immunitaria. Le cellule CD4+ possono produrre IL-17, IFNy, il cui aumento è associato con la SM (16). Esiste una sottopopolazione di linfociti CD4+ con funzione regolatoria sulle cellule effettrici dell'immunità innata. Sono state descritte almeno due popolazioni di cellule T regolatrici (Treg): le cellule T che esprimono il fattore di trascrizione FOXP3 (Treg) che inibiscono la proliferazione in vitro delle cellule effettrici attraverso il contatto cellula-cellula (17) e le cellule Tr1 che inibiscono la proliferazione tramite la produzione di IL-10 (18). Le cellule Treg inibiscono le cellule T efettrici in modo specifico; pertanto, sono in grado di riconoscere le cellule autoreattive e mantenere sotto controllo eventuali reazioni autoimmuni. Nei pazienti affetti da SM è stata descritta una minore capacità soppressiva delle cellule Treg, che potrebbe essere sia concausa della patologia, sia conseguenza dell'ambiente infiammatorio (19). Le cellule Tr1 sono state descritte più recentemente ed il loro ruolo non è stato ancora completamente chiarito. È stato, tuttavia, dimostrato che le cellule Tr1 di pazienti affetti da SM producono meno IL-10 rispetto a quelle ottenute da controlli sani (20).

Linfociti CD8+

Le cellule CD8+ sembrerebbero svolgere un altro ruolo fondamentale nello sviluppo delle lesioni tipiche della SM. Le cellule T CD8+ rappresentano la maggior parte delle cellule T visualizzabili nell'infiltrato perivascolare e ai margini delle lesioni (21). Inoltre, le cellule CD8+ sono state descritte nelle placche corticali della sostanza grigia e presentano espansione oligoclonale (22), compatibile con una risposta specifica ad antigeni del SNC. Sono state anche identificate nuove popolazioni di cellule CD8+ che potrebbero svolgere un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'infiammazione a livello del SNC; ne sono un esempio i linfociti CD8+ che esprimono l'antigene di superficie CD161, identificabili con i linfociti T invarianti associati alle mucose e con caratteristiche a cavallo tra l'immunità innata e quella adattativa. Sono in grado di produrre citochine tipiche delle

cellule dell'immunità innata, come IL-17 e IFNy, possono svolgere attività citotossica, ma presentano un TCR semi-invariante, con una variabilità antigenica limitata.

Linfociti B

Nonostante la SM sia considerata una patologia mediata dai linfociti T, l'efficacia di terapia anti-B (ad esempio, rituximab) dimostra come anche queste cellule possano svolgere un ruolo centrale nell'immunopatogenesi della malattia. Cellule B espanse clonalmente sono state identificate sia nel parenchima cerebrale, sia nelle le meningi dei pazienti affetti da SM (23). È stato dimostrato come le cellule B possano passare la barriera ematoencefalica e penetrare nel SNC, dove formano delle strutture simili ai follicoli dei linfonodi nelle meningi, chiamate follicoli B. Questi follicoli sono stati descritti per la prima volta nei pazienti progressivi, adiacenti alle lesioni della sostanza grigia (24). Inoltre, nei pazienti affetti da SM le cellule B mostrano dei pattern anomali di attivazione e proliferazione quando confrontate con quelle di controlli sani (25). Come per i linfociti T, è stata dimostrata l'esistenza di una sottopopolazione di linfociti B con funzioni regolatorie. Queste cellule, chiamate Breg, sono state identificate come cellule producenti IL-10 ed in grado di sopprimere l'attivazione di cellule B effettrici. Non è chiaro il loro ruolo nei pazienti affetti da SM, né se presentino alterazioni numeriche o funzionali in corso di malattia.

Microbioma

Il microbioma umano comprende miliardi di microrganismi, alcuni esclusivi per un determinato individuo, altri conservati trasversalmente all'interno di una stessa specie e, nel caso dell'uomo, di una stessa razza. È stato dimostrato come la composizione del microbioma influenzi l'equilibrio del sistema immunitario e lo sviluppo di malattie autoimmuni; i topi mantenuti in ambiente *germ-free* sono protetti dallo sviluppo di encefalite autoimmune sperimentale (EAE) ⁽²⁶⁾.

Nei pazienti affetti da SM sono state descritte numerose alterazioni nella composizione del microbioma rispetto a controlli sani; in particolare, i batteri appartenenti al genere *Butyricimonas* risultano meno rappresentati, mentre quelli appartenenti alle specie *Methanobrevibacter* e *Akkermansia* risultano più rappresentati (27). Infine, è stato recentemente dimostrato che sostanze prodotte dal microbioma, possono raggiungere il

SNC e modulare direttamente l'infiammazione e la neurodegenerazione (28). La possibilità di manipolare la composizione del microbioma influenza l'equilibrio del sistema immunitario nei pazienti affetti da SM e altre patologie autoimmuni ed è estremamente affascinante. Nel modello animale di SM è stato dimostrato come un'alterazione del regime alimentare tramite restrizione calorica o digiuno intermittente sia in grado di alterare la composizione del microbioma e mitigare l'andamento clinico della patologia infiammatoria del SNC (29). Nei topi sottoposti ad un regime di di-

giuno intermittente è stata documentata una riduzione di linfociti Th17 e un aumento di *Treg* nella lamina propria intestinale ⁽²⁹⁾. Nei pazienti sottoposti ad un regime di digiuno intermittente è stata, inoltre, osservata una riduzione del numero assoluto di linfociti CD4+ e una maggiore attività soppressiva da parte delle cellule *Treg* sulle CD4+ nei saggi *in vitro* ⁽²⁹⁾. L'effetto sembrerebbe mediato da un'alterazione nella composizione del microbioma, verso una maggior rappresentazione di batteri producenti acidi grassi a catena corta, noti per avere un effetto anti-infiammatorio sistemico ⁽²⁹⁾

Bibliografia

- 1. Atlas of MS, www.msif.org.
- Sawcer S, Ban M, Marianan M, et al; International Multiple Sclerosis Genetic Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. Am J Hum Genet. 2005;77(3):454-67.
- International Multiple Sclerosis Genetic Consortium Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study. N Engl J Med. 2007;357(9):851-62.
- Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. A Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010;67(6):824-30.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010;9(6):599-612.
- Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. Ann Neurol. 2009; 66(6):739-53.
- Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al. Identification of a unique TGF-ß-dependent molecular and functional signature in microglia. Nat Neurosci. 2014;17(1):131-43.
- Trapp BD, Peterson J, Ransonhoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998;338(5):278-85.
- Shechter R, London A, Varol C, et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. PLoS Med. 2009;6(7):e1000113.
- Stout RD, Jiang C, Matta B, et al. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences. J Immunol. 2005;175(1):342-9.

- Bogie JF, Stinissen P, Hellings N, Hendriks JJ. Myelin phagocytosing macrophages modulate autoreactive T cell proliferation. J Neuroinflammation. 2011;8:85.
- Koning N, Bö L, Hoek RM, Huitinga I. Dowregulation of macrophage inhibitory molecules in multiple sclerosis lesions. Ann Neurol. 2007;62(5):504-14.
- Malpass K. Multiple sclerosis: "Outside-in" demyelination in MS. Nat Rev Neurol. 2012;8(2):61.
- Hauser DA, Bhan AK, Gilles F, et al. Immunohisteochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. Ann Neurol. 1986;19(6):578-87.
- 15. van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cMT412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase Il trial. Neurology. 1997;49(2):351-7.
- Lock C, Hermans G, Pedotti R, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. Nat Med. 2002;8(5):500-8.
- Lu LF, Rudensky A. Molecular orchestration of differentiation and function of regulatory T cells. Genes Dev. 2009;23(11):1270-82.
- Gregori S, Goudy KS, Roncarolo MG. The cellular and molecular mechanisms of immune-suppression by human type 1 regulatory T cells. Front Immunol. 2012;3:30.
- Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. Eur J Immunol. 2008;38(4):921-4.
- 20. Astier AL, Meiffren G, Freeman S, Hafler DA. Alterations in CD46-mediated Tr1 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. J Clin Invest. 2006;116(2):3252-7.

- Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and la-positive macrophages in lesions of different ages. J Neuroimmunol. 1983;4(3):201-21.
- Jacobsen M, Cepok S, Quak E, et al. Oligoclonal expansion of memory CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. Brain. 2002;125(Pt 3):538-50.
- Lovato L, Willi SN, Rodig SJ, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. Brain. 2011;134(Pt 2):534-41.
- Cross AH, Stark JL, Lauber J, et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol. 2006;180(1-2):63-70.
- **25.** Kinnunen T, Chamberlain N, Morbach H, et al. Specific peripheral B cell tolerance defects in patients with multiple sclerosis. J Clin Invest. 2013;123(6):2737-41.
- Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigeen cooperate to trigger autimmune demyelination. Nature. 2011;479(7374):538-41.
- 27. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nat Commun. 2016;7:12015.
- 28. Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. Nat Med. 2016;22(6):586-97.
- Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Salter A, Dorsett Y, Chen L, Phillips D, Weinstock GM, Fontana L, Cross AH, Zhou Y, Piccio L. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. Cell Metab. 2018;27(6):1222-1235.e6.

Vaccini e sclerosi multipla: gestione del rischio infettivologico in pazienti candidati a terapia immunomodulante

Valeria Studer

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Martini, Torino

Introduzione

Il rapporto tra vaccinazioni e patologie autoimmuni è, da decenni, oggetto di notevole interesse da parte della comunità scientifica nonché dell'opinione pubblica, ed argomento di studio e dibattito, talvolta acceso.

Da un lato l'eziologia multifattoriale ed ancora non completamente caratterizzata delle patologie autoimmuni quali la sclerosi multipla (SM) ha consentito in passato il proliferare di ipotesi nelle quali l'esposizione a vaccinazioni costituiva un fattore di rischio per lo sviluppo di forme di autoimmunità, in particolare a carico del sistema nervoso centrale (SNC); d'altro canto l'avvento di terapie immunomodulanti (DMTs, Disease-Modifying Therapies), dagli effetti sempre più radicali e prolungati, pone i medici di fronte alla necessità di definire le conseguenze che tali trattamenti potrebbero avere sulla competenza immunitaria dei pazienti nel lungo periodo e sulla loro capacità di sviluppare e mantenere adeguate risposte anticorpali ad eventuali vaccinazioni, sviluppando strategie per ottimizzare la copertura del paziente da rischi infettivi. Tali tematiche, valide in senso lato per molteplici patologie autoimmuni, sono tanto più rilevanti al momento nell'ambito della SM per l'assommarsi di più elementi rilevanti nel rapporto tra questa patologia e i vaccini: in primo luogo, la SM è una patologia dall'incidenza estremamente variabile tra diverse latitudini ed etnie, così da far facilmente postulare un ruolo patogenetico per fattori ambientali quali l'esposizione al sole a virus o altri microrganismi. Inoltre, la SM colpisce prevalentemente giovani adulti che, grazie anche alle nuove DMTs a disposizione, riescono spesso a mantenere per lunghi periodi una piena efficienza lavorativa e sociale, con occorrenza di viaggi o soggiorni all'estero anche in aree a maggior "rischio" infettivologico.

Infine, negli ultimi 10 anni il pannello della terapia per la SM si è arricchito notevolmente, con l'avvento di molteplici farmaci, tra cui vari anticorpi monoclonali, ad elevatissima efficacia in termini di contenimento della spinta autoreattiva, ma il cui utilizzo protratto o sequenziale può impattare significa-

tivamente sulla competenza immunitaria dei pazienti. Anche l'imprevedibilità dell'andamento della SM gioca un ruolo rilevante nell'ambito di questa tematica, in quanto la necessità di ricorrere a terapie di seconda linea può porsi improvvisamente e con urgenza in seguito ad episodi di riattivazione clinica e/o neuroradiologica, rendendo quindi difficilmente differibile l'avvio della nuova DMT e ponendo ulteriori criticità nell'espletamento di eventuali procedure vaccinali, anche alla luce del concomitante ricorso a terapie steroidee per il trattamento dell'acuzie.

La definizione di adeguate strategie di gestione di questa tematica è, in Italia, oggetto di ampio studio; le attuali indicazioni, qui riportate, derivano dalle raccomandazioni prodotte dalla *National MS society* ⁽¹⁾, e da una *consensus* italiana costituita da 27 neurologi e 27 infettivologi coordinata dalla Dott. ssa L. Moiola dell'Ospedale S. Raffaele di Milano, e del Dott. A. Riva dell'ASST FBF-Sacco di Milano, che in questi mesi sta completando la stesura di linee di raccomandazione italiane ⁽²⁾.

Il rapporto tra patologie autoimmuni e vaccini

Nei decenni passati è stata postulata una relazione tra l'esposizione ad alcuni vaccini ed un maggior rischio di sviluppo o di esacerbazioni di SM, a causa di meccanismi di mimetismo molecolare, in particolare a carico dell'epatite B (3). Gli studi a riguardo forniscono tuttavia risultati controversi, a causa del numero ristretto di pazienti, delle metodiche differenti e talora lacunose di raccolta dei dati, del variabile intervallo temporale tra vaccinazione e SM e della presenza di molteplici potenziali fattori confondenti (3,4). Queste teorie hanno portato l'opinione pubblica, ed i pazienti con SM, a guardare talvolta con "diffidenza" alle procedure vaccinali, temendone ripercussioni negative. Gli ultimi anni hanno tuttavia prodotto studi caso-controllo (5) ed estese revisioni della letteratura riguardo le immunizzazioni in SM (6,7); da queste analisi è emerso che molte ricadute di malattia in pazienti SM si verificano a seguito di infezioni potenzialmente prevenibili (7); al contrario, le vaccinazioni per i principali agenti infettivi (influenza, epatite B, tetano) non risultano associate ad aumentata incidenza di riacutizzazioni, confermando la possibilità di proporre in sicurezza anche a pazienti con SM di sottoporsi alle convenzionali vaccinazioni, seppure con adeguata programmazione in relazione alle terapie immunomodulanti intercorrenti (5,6,8).

L'impatto delle terapie immunomodulanti sulla competenza immunitaria

Gran parte delle DMTs di nuova generazione (fingolimod, cladribina, anticorpi monoclonali) presenta tra gli eventi avversi di tipo infettivologico la possibilità di riattivazione di infezioni latenti quali epatite B e TBC, o un'aumentata incidenza e severità di infe-

zioni da virus erpetici (VZV, HSV) (9). Mentre per gli immunomodulanti di I linea quali IFN, GA, teriflunomide e DMF ci sono evidenze da parte di piccoli studi che suggeriscono un'adeguata risposta alle vaccinazioni (10-13), le DMTs di II linea mostrano profili contrastanti: ci sono evidenze che in pazienti trattati con fingolimod e natalizumab la risposta al vaccino antinfluenzale possa essere subottimale, richiedendo delle dosi supplementari per raggiungere una protezione efficace (12), mentre altri studi sugli stessi farmaci suggeriscono un'adeguata risposta alle vaccinazioni (14,15); il trattamento con alemtuzumab, stando ai dati derivanti dallo studio di una ristretta popolazione di pazienti, non sembrerebbe ridurre la capacità di sviluppare risposte anticorpali adeguate al vaccino anti-influenzale, alla trivalente e all'anti-meningococco (16). Invece gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (ocrelizumab, rituximab) per il loro specifico bersaglio molecolare presentano, nel protrarsi del trattamento, il rischio di sviluppare ipogammaglobulinemia, con potenziale aumento del rischio infettivo e una ridotta capacità di risposta ai vaccini ed ai richiami vaccinali. In particolare, per ocrelizumab è stata segnalata una possibile attenuazione della risposta al vaccino anti-pneumococcico e antitetanico (17,18).

La "carta d'identità infettivologica" del paziente con SM

La popolazione dei pazienti con SM è costituita generalmente da giovani adulti, più spesso di sesso femminile, per i quali il piano vaccinale italiano attualmente in vigore ha già provveduto in età scolare o adolescenziale alla copertura nei confronti di varie infezioni virali (morbillo, HBV, HPV). Tuttavia, non sono pochi i pazienti di età più avanzata, o provenienti da Paesi stranieri visto l'in-

cremento dei fenomeni migratori degli ultimi decenni; tra questi, le coperture vaccinali non sono generalmente altrettanto estese, ed aumenta la possibilità di pregressa esposizione ad agenti infettivi responsabili di patologie potenzialmente latenti nell'organismo ed a rischio riattivazione in caso di terapie immunosoppressive (HBV, HCV, TBC).

La necessità di ricorrere a terapie immunomodulanti di II linea può porsi repentinamente ed urgentemente nel corso della storia clinica di un paziente con SM. Per tale motivo, negli ultimi anni, dal lavoro di specialisti neurologi ed infettivologi dedicati all'approfondimento di questa tematica, è derivata l'indicazione a definire quanto più precocemente possibile, idealmente al momento stesso della diagnosi e della presa in carico del paziente, la sua "carta d'identità infettivologica". Acquisire con anticipo tali dati e registrarli nella cartella clinica del paziente consentirebbe di pianificare con anticipo la somministrazione di eventuali vaccini mancanti, garantendo al paziente un'adeguata copertura in caso in seguito si ponesse la necessità di ricorrere a terapie di II linea. Uno screening infettivologico di base consentirebbe, inoltre, di far emergere eventuali infezioni latenti e di provvedere all'avvio delle opportune terapie (in particolare in merito alle epatiti virali ed alla TBC).

La tabella 1 riassume i principali elementi che si ritiene consigliabile indagare per la caratterizzazione del rischio infettivologico del paziente candidato a terapie immunomodulanti/immunosoppressive. Si sottolinea l'importanza di personalizzare le indagini in base ai dati anamnestici del singolo paziente che possano impattare sul rischio infettivologico (etnia o Paese di provenienza se straniero, occupazione professionale, presenza di animali domestici o contatti con animali selvatici, viaggi in Paesi

Dati anamnestici	familiare;attività lavorative e ricreative; viaggi;pregresse infezioni/vaccinazioni	- luogo di nascita e di residenza - contatto con animali	
Sierologia	 VZV: se negativa necessaria vaccinazione alla diagnosi, prima dell'avvio della terapia; HBV, HCV: se paziente portatore cronico, consulto epatologo/infettivologo per profilassi pre-DMT a rischio riattivazione HIV TBC: Quantiferon/Mantoux; se positivo, consulto con infettivologo per avvio profilassi pre-DMT: in caso di infezione latente, avvio della DMT dopo un mese di profilassi; se TBC attiva, necessario attendere 2-6 mesi di profilassi anti-TBC. JCV: test Stratify per stimare rischio PML in pazienti candidati a natalizumab 		
Screening HPV	 Donne: PAP test con HPV-test; Se alterata citologia, trattamento lesioni p Se solo HPV + avvio DMT con monitoraggia Uomini (se omosessuali): visita proctologica 		

Tabella 1. Carta d'identità infettivologica del paziente con SM.

VACCINI RACCOMANDATI					
Influenza	Raccomandata per tutti i pazienti annualmente				
VZV (2 dosi)	Raccomandata nei pazienti sieronegativi				
HBV (3 dosi)	Consigliata in pazienti sieronegativi, soprattutto a rischio di esposizione professionale/familiare				
HAV (2 dosi)	Consigliata in pazienti sieronegativi, soprattutto se effettuano viaggi frequenti				
HPV (3 dosi)	Consigliata nelle pazienti, anche se già positive per alcuni ceppi di HPV				
Tetano	Consigliato richiamo se > 5 anni dall'ultimo				
Pneumococco (2 dosi)	Consigliato nei pazienti candidati a terapie immunosoppressive/biologici				
Meningococco B e C	Consigliato nei pazienti candidati a terapie immunosoppressive/biologici				
	TEMPLETICALE DELLE MACCINIATIONI				
	TEMPISTICHE DELLE VACCINAZIONI				
Vaccini vivi attenuati	Almeno 6 settimane prima dell'avvio della DMT; mai durante la terapia con DMT; almeno 3 mesi dopo steroidi e.v.				
Vaccini inattivati	almeno 2 settimane prima dell'avvio della DMT; almeno 1 mese dopo steroidi e.v.				

Tabella 2. Strategie vaccinali del paziente con SM.

tropicali, presenza in famiglia di soggetti affetti da patologie infettive, orientamento sessuale).

La gestione delle strategie vaccinali in pazienti con SM candidati a terapia immunomodulante

Una volta definita la "carta d'identità infettivologica e vaccinale" del paziente con SM, è probabile che emerga la necessità di provvedere ad alcune vaccinazioni per ottimizzare la copertura prima di procedere a terapie potenzialmente immunosoppressive. Le tempistiche

con cui gestire la somministrazione dei vaccini e degli eventuali richiami devono naturalmente tenere conto della fase di malattia del paziente e delle terapie concomitanti, oltre che dello specifico tipo di vaccino da somministrare. La tabella 2 riassume le indicazioni per i vaccini di più largo utilizzo. In linea generale, è bene tener presente che:

- in caso di recente ricaduta di malattia, si ritiene consigliabile posticipare la somministrazione di un vaccino dopo la stabilizzazione della ricaduta;
- è necessario attendere un mese tra il termine di un ciclo di terapia steroi-

- dea ad alte dosi e la somministrazione di un vaccino inattivato, e 3 mesi per un vaccino vivo attenuato;
- in caso di vaccini inattivati o con componenti antigeniche purificate o anatossine (come HAV, HBV, tetano, influenza), l'intervallo temporale tra somministrazione del vaccino ed inizio del trattamento non è dettata da motivi di safety per il paziente, quanto dal tempo necessario per montare una adeguata risposta immunitaria al vaccino. In questo caso, sebbene le schede tecniche di diversi farmaci immunomodulanti riportino genericamente un intervallo di

6 settimane per ogni tipo vaccino, dal confronto con infettivologi esperti di tematiche vaccinali è derivata l'indicazione ad attendere almeno 2 settimane tra vaccino e avvio della DMT;

- in caso di vaccini vivi attenuati (come per morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi) è necessario attendere almeno 6 settimane dall'ultima inoculazione del vaccino prima di somministrare la DMT, per evitare che il microrganismo, seppur attenuato, possa risultare nocivo per il paziente; una volta avviata la terapia immunomodulante, la successiva somministrazione di vaccini vivi attenuati è, per lo stesso motivo, sconsigliata (come riportato anche nella scheda tecnica di molteplici trattamenti per SM quali dimetilfumarato, fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab, cladribina (17,19). Dopo la sospensione di tali terapie è necessario attendere la ricostituzione immunita-
- ria prima di procedere alla somministrazione di vaccini attenuati (da 2 a 6 mesi in base al tipo di farmaco);
- sebbene la maggior parte delle procedure di vaccinazione standard richieda più richiami a distanza di mesi per sviluppare un titolo anticorpale adeguato, i Centri vaccinali del territorio hanno elaborato anche dei piani di vaccinazione "accelerata", specificamente pensati per pazienti ad alto rischio o che debbano procedere tempestivamente a terapie immunosoppressive;
- il vaccino per l'influenza a virus inattivato è sicuro nei pazienti in corso di terapia per SM; per tale motivo la valutazione del rapporto rischio/beneficio suggerisce attualmente una regolare adesione dei pazienti alle campagne di vaccinazione annuali. L'influenza, infatti, può essere un'infezione grave e talora con complicanze anche mortali, come riportato dal Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche attualmente a disposizione supportano la sicurezza e l'utilità dell'utilizzo delle vaccinazioni nei pazienti con SM. Una completa caratterizzazione del rischio infettivologico del singolo paziente è consigliabile all'inizio del percorso di cura per SM ed è consigliabile suggerire al paziente di completare i vaccini mancanti (ad es. epatite B, morbillo, rosolia). Il ricorso alle vaccinazioni standard previste dal piano vaccinale per pazienti immunocompromessi è consigliato nei pazienti con SM candidati a terapie immunosoppressive. Nei pazienti già in trattamento, il rapporto rischio/beneficio e le tempistiche delle specifiche vaccinazioni vanno valutati dagli specialisti di riferimento in base alle caratteristiche del singolo paziente. Una stretta rete di collaborazione sul territorio tra Centri SM e Centri vaccinali è auspicabile, per il futuro, per l'identificazione di percorsi vaccinali dedicati ai pazienti con SM

Bibliografia

- https://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS.
- Moiola L, Barcella V, Benatti S, et al. Infectious Consensus on MS. Results from an Italian Consensus Conference on prevention and management of infections in multiple sclerosis patients treated with biological and non biological disease modifying drugs. Oct 12, 2018; 229089; P1249 ECTRIMS 2018.
- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. Neurology. 2004;63(5):838-42.
- Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med. 2001;344(5): 327-32.
- Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. JAMA Neurol. 2014;71(12): 1506-13.
- Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-206.
- Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB; Immunization Panel of the Multiple Sclerosis

- Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. Neurology. 2002; 59(12):1837-43.
- Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol. 2017;264(6):1035-50.
- Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open Forum Infect Dis. 2018;5(8):ofy174.
- Metze C, Winkelmann A, Loebermann M, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. CNS Neurosci Ther. 2019;25(2):245-54.
- von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017;5(1):e409.
- Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. Eur J Neurol. 2018;25(3):527-34.

- Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2013; 81(6):552-8.
- Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. Neurology. 2015;84(9):872-9.
- Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2014;341(1-2):22-7.
- McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. Neurology. 2013;81(10):872-6.
- Ocrevus [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech; 2017.
- **18.** Stokmaier D et al. VELOCE, Platform presentation number S36.002 AAN 2018.
- Gilenya [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2017.



a cura della Redazione

Iannello A, Rolla S, Maglione A, Ferrero G, Bardina V, Inaudi I, De Mercanti S, Novelli F, D'Antuono L, Cardaropoli S, Todros T, Turrini MV, Cordioli C, Puorro G, Marsili A, Lanzillo R, Brescia Morra V, Cordero F, De Bortoli M, Durelli L, Visconti A, Cutrupi S, Clerico M.

Pregnancy epigenetic signature in T helper 17 and T regulatory cells in multiple sclerosis

Front Immunol. 2019 Jan 8;9:3075. eCollection 2018.

Increasing evidence supports the anti-inflammatory role of estrogens in Multiple Sclerosis (MS), originating from the observation of reduction in relapse rates among women with MS during pregnancy, but the molecular mechanisms are still not completely understood. Using an integrative data analysis, we identified T helper (Th) 17 and T regulatory (Treg) cell-type-specific regulatory regions (CSR) regulated by estrogen receptor alpha (ER α). These CSRs were validated in polarized Th17 from healthy donors (HD) and in peripheral blood mononuclear cells, Th17 and Treg cells from relapsing remitting (RR) MS patients and HD during pregnancy. 17 β -estradiol induces active histone marks enrichment at Forkhead Box P3 (FOXP3)-CSRs and repressive histone marks enrichment at RAR related orphan receptor C (RORC)-CSRs in polarized Th17 cells. A disease-associated epigenetic profile was found in RRMS patients during pregnancy, suggesting a FOXP3 positive regulation and a RORC negative regulation in the third trimester of pregnancy. Altogether, these data indicate that estrogens act as immunomodulatory factors on the epigenomes of CD4+ T cells in RRMS; the identified CSRs may represent potential biomarkers for monitoring disease progression or new potential therapeutic targets.

Le scienze omiche, in rapida espansione, sono mirate alla caratterizzazione genetica/epigenetica della sclerosi multipla (SM), con l'obiettivo ultimo di migliorare le nostre conoscenze di fisiopatologia della malattia e progredire verso una medicina di precisione. In tale ambito si inserisce la ricerca italiana multicentrica di Iannello *et al.*, che è anche un esempio significativo di sinergia operativa tra Centri di eccellenza e Industria farmaceutica. Utilizzando avanzate tecnologie di *Next Generation Sequencing* (NGS), ovvero di sequenziamento in tempi ridotti di grandi genomi, sono state identificate alcune regioni regolatorie cellulo-specifiche (CSR) per i linfociti *T helper 17* (Th17 - pro-infiammatori) e per i *T regulatory* (*Treg* – fondamentali per prevenire

l'autoimmunità), regioni modulate nella loro espressione da recettori estrogeni α (ERα). D'altra parte, una mole crescente di evidenze conferma un ruolo anti-infiammatorio degli estrogeni nella SM, muovendo dall'osservazione, da tempo segnalata, di una marcata riduzione delle recidive di malattia durante la gravidanza, con meccanismi molecolari non ancora definiti. L'analisi genomica (su campioni di sangue periferico) di una coorte preliminare di 15 donne in gravidanza con diagnosi accertata di SM recidivante-remittente, in comparazione con un gruppo di controllo di volontarie sane, ha evidenziato in sintesi che:

a) i linfociti Th17 e *Treg* delle donne gravide mostrano un profilo epigenetico particolare correlabile agli effetti



"protettivi" estrogeno-mediati;

b) la prevalenza dei Treg sui Th17 in gravidanza esita in un'immunotolleranza fisiologica, che scompare nel *post-partum* per sostanziale "inversione" del rapporto Treg/Th17 (incremento del rischio di recidive).

Lo studio italiano è un primo passo per la comprensione "molecolare" della SM.

Potenzialmente, quindi, i CSRs emergono come biomarcatori di attività/progressione di malattia e nuovi "futuribili" bersagli terapeutici.

Ponzio M, Tacchino A, Vaccaro C, Brichetto G, Battaglia MA, Messmer Uccelli M.

Disparity between perceived needs and service provision: a cross-sectional study of Italians with multiple sclerosis

Cell Death Dis. 2019 Jan 28;10(2):85.

Background Assessing the coverage by public or private resources in meeting health-related and social-related needs may be useful for service planning and guide optimization of care, important especially in view of an increase in the prevalence of multiple sclerosis (MS).

Methods An ad hoc questionnaire assessed satisfaction of health-related and social care-related needs in a cross-sectional study of 1014 people with MS identified through MS outpatient clinics and local branches and social media channels of the Italian MS Society.

Results 87.1% and 79.8% of the responders had experienced at least one health-related or social-related need, respectively. The study demonstrated significant gaps between perceived needs and service provision. Rehabilitation, residential care, and psychological support were most frequently unsatisfied health-related needs, while the more commonly unmet social-related needs were financial support, elimination of architectural barriers, workplace adaptations, and career guidance. The multivariate analysis highlighted that the satisfaction of health-related needs was primarily associated with geographic area of residence. Social-related needs correlated with both clinical and sociodemographic aspects.

Conclusion The results provide insight into the range of interventions, care, and support people with MS report to be important to them at different points in their disease trajectory. More emphasis should be put on the inequitable distribution of NHS services in different geographic areas of Italy as well as on particularly fragile subgroups of the MS population (older individuals, and those with higher levels of disability) because the care of these individuals continues to be assumed by the family.

Tramite un questionario telefonico o domiciliare, è stata indagata la soddisfazione dei bisogni socio-sanitari in oltre 1.000 persone con sclerosi multipla (SM). I dati dello studio "sponsorizzato" dall'Associazione Italiana Scleriosi Multipla (AISM) evidenziano la persistenza di un *gap* significativo tra "bisogni percepiti" e loro soddisfacimento da parte del sistema sanitario: circa l'87% e quasi l'80% degli intervistati ha avuto grosse difficoltà a soddisfare almeno un bisogno, rispettivamente, sanitario o sociale. Riabilitazione (con il frequente ricorso al privato, se sostenibile), spostamenti, cure residenziali e supporto psicologico sono i principali bisogni sanitari che non trovano risposte adeguate. Preoccupante anche la "non soddisfazione" di fondamentali bisogni sociali, quali il supporto finanziario,

l'eliminazione delle barriere architettoniche, adattamenti sul posto di lavoro e l'orientamento al lavoro (*career guidance*). Inoltre, persiste una disparità "geografica" di risposta, in particolare per quanto riguarda l'accesso alle cure e la presa in carico della rete dei servizi, con un'"offerta" migliore al Nord. Ad esempio, per le persone malate che vivono al Sud la maggiore criticità è per il supporto psicologico. Occorre partire da questi dati, e da quelli più ampi riportati nel Barometro della SM 2019 (disponibile nel sito dell'AISM), per progettare e implementare efficaci strategie di miglioramento. Allo stato attuale soltanto 13 Regioni hanno approvato un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), che comunque nel 30% circa dei casi non risulta pienamente applicato.



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

- Milioni di Unità Internazionali, misurati con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).
- prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricom-

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni awerse, 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 demielinizzante

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

Modo di somministrazione
Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose
con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Nel colloquio con il paziente il medico deve stabilire quale dispositivo sia più idoneo. I pazienti con disturbi della vista non devono usare RebiSlide, a meno che non vengano assistiti da una persona con buona capacità visiva. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nei rispettivi manuali d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) forniti con RebiSmart e RebiSlide. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif. Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Microangiopatia trombotica (TMA)

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

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregresși 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 adequatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

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

Necrosi sul sito di iniezione

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

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

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni al sito di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione dal sito di iniezione, il paziente deve essere awisato 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.

<u>Disfunzione epatica</u> În studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica. Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di grave danno epatico si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie Sindrome nefrosica

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

Alterazioni degli esami di laboratorio

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

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

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

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). 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

Alcool benzilico

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.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

<u>Gravidanza</u>

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

<u>Allattamento</u>

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

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni awerse 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 awerse 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 awerse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing [un asterisco [*] indica le reazioni awerse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing]. Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune [\$1/10], comune [\$1/100, <1/10], non comune [\$1/1.000, <1/100], raro [\$1/10.000], 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		
<u>Disturbi del sistema</u> 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*	
<u>Disturbi psichiatrici</u>		depressione, insonnia		tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	cefalea		crisi epilettiche*		sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			eventi tromboembolici*		
<u>Patologie</u> <u>respiratorie, toraciche</u> <u>e mediastiniche</u>			dispnea*		ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)
<u>Patologie</u> gastrointestinali		diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	orticaria*	edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		mialgia, artralgia		lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale	dolore al sito di iniezione, astenia, brividi, febbre	necrosi al sito di iniezione, nodulo al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione, infezione al sito di iniezione*, aumento della sudorazione*	cellulite al sito di iniezione*	

Popolazione pediatrica

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

Effetti correlati alla classe farmacologica

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

<u>Ipertensione arteriosa polmonare</u>

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif [interferone beta-1a] condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale. Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta 2-microglobulina e neopterina aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolare e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza. I marcatori biologici di risposta (per es., attività 2'-5' OAS, neopterina e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee n volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterina, 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

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

Parametro Statistico	Trattai	nento			mento di confronto 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 second	o McDonald	2005)					
Numero di eventi Stima di KM	144 85,8%	106 62,5%	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001		
Conversione a SMCI	Conversione a SMCD						
Numero di eventi Stima di KM	60 37,5%	33 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.

mento 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 77% (Rehif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è 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

tati 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 progres-In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non ci presona alcun effetto sulla disphilità mentro nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni la presi 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

<u>Assorbimento</u>

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multiesponenziale 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

tici [AUC_{tau} 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.

<u>Metabolismo</u>

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Polossamero 188

Acido acetico per regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Alcool benzilico

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

L-metionina

Sodio acetato

Sodio idrossido per regolazione del pH

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 preriempita di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

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

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998 Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

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

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





Merck