

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3
SUPPLEMENTO
N. 4 - 2019

Le nuove opzioni terapeutiche per
il paziente affetto da sclerosi multipla

Sabrina Fabbri

106

I disturbi urinari nella sclerosi multipla

Shalom Haggiag

112

Dieta e sclerosi multipla

Gaetano Vitello

117

Deficit neuropsicologici nella sclerosi multipla:
l'impatto della riabilitazione cognitiva

Federica Pinardi

121

Attività fisica e sclerosi multipla... ascesa al Monte Ventoso

Kristian Perrone Fodaro

126



L'intervista a... Dott. Antonello Giordano

Responsabile del Centro SM dell'UOC
di Neurologia, P.O. "R. Guzzardi" di Vittoria (RG)

129

Highlights dal 50° Congresso della
Società Italiana di Neurologia (SIN)

a cura della Redazione

132

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

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

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

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

Industria Grafica Umbra S.r.l.

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

Finito di stampare nel mese di novembre 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.

Indice

Le nuove opzioni terapeutiche per il paziente affetto da sclerosi multipla	
<i>Sabrina Fabbri</i>	106
I disturbi urinari nella sclerosi multipla	
<i>Shalom Haggiag</i>	112
Dieta e sclerosi multipla	
<i>Gaetano Vitello</i>	117
Deficit neuropsicologici nella sclerosi multipla: l'impatto della riabilitazione cognitiva	
<i>Federica Pinardi</i>	121
Attività fisica e sclerosi multipla... ascesa al Monte Ventoso	
<i>Kristian Perrone Fodaro</i>	126
 L'intervista a... Dott. Antonello Giordano Responsabile del Centro SM dell'UOC di Neurologia, P.O. "R. Guzzardi" di Vittoria (RG)	129
Highlights dal 50° Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)	
<i>a cura della Redazione</i>	132

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



Download on the App Store



GET IT ON Google play

Le nuove opzioni terapeutiche per il paziente affetto da sclerosi multipla

Sabrina Fabbri

Divisione di Neurologia, Ospedale P.A. Micone, Genova Sestri Ponente, ASL3 genovese

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria e degenerativa a carico del sistema nervoso centrale (SNC). Il decorso di malattia può essere molto variabile in relazione soprattutto alla prevalenza degli aspetti infiammatori o degli aspetti degenerativi: nel primo caso la storia di malattia sarà caratterizzata da ricadute (SM-R), nel secondo caso l'aspetto più rilevante sarà la progressione di disabilità nel tempo (SM-PP o SM-SP). Nell'ambito delle forme di SM ad andamento progressivo, inoltre, si possono avere malattie in cui persiste attività infiammatoria riconoscibile clinicamente e al *neuroimaging*: si parla allora di SM ad andamento progressivo con esacerbazioni (SM-PE). La storia dei farmaci utilizzati per la SM inizia con l'uso degli steroidi e di farmaci immunomodulanti/immunosoppressori mutuati da altre patologie disimmuni croniche (ciclofosfamide, azatioprina, methotrexate). La vera rivoluzione nella gestione della malattia è stato l'avvento degli

interferoni (anni '90), che ha permesso di modificare la storia dei pazienti affetti da SM (soprattutto SM-R con attività infiammatoria lieve e moderata) con un contenuto rischio di effetti collaterali (AEs, *Adverse Events*) nel medio e lungo termine. Nel corso degli ultimi decenni è cresciuto il numero dei farmaci *disease-modifying* (DMDs), la quasi totalità dei quali dedicata alle forme di SM-R; ad oggi è dunque possibile offrire ai pazienti affetti da SM una terapia personalizzata, in relazione alle caratteristiche di "aggressività" di malattia e personali del paziente, con ottimizzazione dell'equilibrio tra rischi e benefici. Nel corso degli ultimi due anni sono state approvate, prima da EMA e successivamente da AIFA, due innovative terapie dedicate alla SM: ocrelizumab e cladribina.

Cladribina

Cladribina è un analogo nucleosidico della desossiadenosina, la cui forma fosforilata (2-clorodeossiadenosina trifosfato, Cd-ATP) è particolarmente

te attiva a livello dei linfociti. Cd-ATP si accumula, infatti, all'interno dei linfociti B e T inducendone l'apoptosi, determinando dunque una rilevante deplezione linfocitaria^(1,2).

A causa di una diversa espressione tra gli enzimi di degradazione e gli enzimi di fosforilazione della forma non attiva del farmaco a livello delle diverse popolazioni cellulari, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite rispetto a quelle del sistema immunitario acquisito. La somministrazione orale di cladribina determina una persistente linfopenia di grado 3 (500-200 cell/mm³) o 4 (<200 cell/mm³), che si esplica in particolare a livello dei linfociti B CD19+, delle cellule *Natural Killer* CD16+/CD56+ e dei linfociti T (soprattutto CD4+). L'efficacia e la sicurezza di cladribina sono state valutate dagli studi di fase 3 CLARITY, studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, coinvolgente 1.326 pazienti e della durata di 96 settimane, e CLARITY *Extension*, studio di estensione dedicato ai pazienti ($n=806$) che ave-

vano completato lo studio precedente, consistente di un braccio placebo e di un braccio di trattamento attivo con cladribina 3,5 mg/kg per la durata di 96 settimane.

Lo studio CLARITY⁽³⁾ consisteva in tre bracci di trattamento: placebo, cladribina 3,5 mg/kg e cladribina 5,25 mg/kg. L'*endpoint* primario era il tasso di ricaduta annualizzato (ARR), mentre *endpoint* secondari erano le ricadute, la progressione della disabilità, gli aspetti di *neuroimaging* e la sicurezza in termini di reazioni avverse ed in particolare di eventi avversi seri. I pazienti trattati con cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi in termini di ARR, in particolare 0,14 vs 0,33 del placebo, con una riduzione relativa di ARR a 96 settimane del 57,6% rispetto al placebo. Inoltre, nei due gruppi di trattamento attivo, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nella percentuale dei pazienti liberi da disabilità a 96 settimane (79,7% vs 60,9% del placebo) e nel tempo di progressione dell'EDSS confermato a 3 e a 6 mesi. Nei pazienti trattati con cladribina 3,5mg/kg, è stata osservata anche una riduzione relativa dell'86% del numero di lesioni Gd+ in T1 ed una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2 alla RMN encefalica. Dosi cumulative più alte di cladribina non hanno portato ad alcun beneficio aggiuntivo, ma sono state associate ad una maggiore incidenza di linfopenia di grado 3 e 4.

Lo studio CLARITY *Extension*^(4,5) è stato disegnato con un *endpoint* primario di sicurezza, con particolare attenzione ai pazienti con linfocitopenia di grado 3 e 4, agli AEs e all'incidenza di infezioni da *herpes zoster* e di neoplasie. In termini di efficacia (*endpoint* secondario), ha confermato

la persistenza a 3 e a 4 anni dell'effetto sulla riduzione delle recidive e sulla riduzione della progressione della disabilità nei pazienti trattati con cladribina 3,5 mg/kg.

Lo studio ORACLE-MS⁽⁶⁾ è uno studio clinico randomizzato di fase 3, multicentrico, controllato con placebo, che ha indagato a 96 settimane l'effetto di cladribina sulla conversione a SM clinicamente definita dopo il primo evento demielinizzante. La conversione a SM clinicamente definita, secondo i criteri di McDonald del 2005, è avvenuta nel 49% dei pazienti nel gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg, nel 54% dei pazienti nel gruppo trattato con cladribina 3,5 mg/kg e nell'82% dei pazienti nel gruppo placebo. Alla fine dello studio, la percentuale cumulativa della probabilità di conversione a SM clinicamente definita durante il doppio cieco è stata del 51,4% per cladribina 5,25 mg/kg, del 56% per cladribina 3,5 mg/kg e dell'87,1% per il placebo. Cladribina (ad entrambi i dosaggi) è stata associata a un numero mediano significativamente inferiore di lesioni nuove o persistenti captanti gadolinio in T1, lesioni nuove o ingrandite in T2 e di lesioni uniche combinate per paziente per scansione, rispetto al placebo. Questi risultati di *neuroimaging* sono coerenti con i risultati dello studio CLARITY.

Gli eventi avversi più comuni legati a cladribina sono linfopenia ed infezioni virali, per lo più da *herpes zoster*; possono verificarsi inoltre eruzioni cutanee, neutropenia ed infezioni opportunistiche. L'incidenza degli AEs gravi nello studio CLARITY è stata dell'8,4% nel gruppo trattato con cladribina 3,5mg/kg, del 9% nel gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg e del 6,4% nel gruppo placebo, trattandosi per lo più di infezioni o infe-

zioni. Nessuna delle infezioni nei gruppi trattati degli studi CLARITY e CLARITY *Extension* ha portato alla sospensione del trattamento. Nello studio ORACLE-MS non sono stati notati aumenti significativi del rischio di AEs, ed in particolare di AEs gravi rispetto al placebo: quelli più frequentemente riportati sono stati linfopenia, cefalea ed aumento dei livelli sierici di creatina fosfochinasi. Negli studi suddetti sono stati osservati casi di neoplasie la cui incidenza rientra nel *range* di riferimento per la popolazione generale.

Un'analisi integrata⁽⁷⁾ di sicurezza condotta sui pazienti inclusi negli studi registrativi, nello studio ORACLE-MS e nel registro PREMIERE (studio prospettico osservazionale), ha evidenziato che il profilo di AEs di cladribina al dosaggio di 3,5 mg/kg in monoterapia è ben caratterizzato, la linfopenia è un evento atteso in relazione al meccanismo d'azione intrinseco del farmaco, i casi di *herpes zoster* si verificano più frequentemente nei pazienti che sviluppano linfopenia di grado 3 e 4, non sono riportati *cluster* di tumori maligni con eziologia comune, né casi di tumori ematologici solitamente associati all'immunosoppressione.

Per quanto riguarda la gravidanza è necessario adottare, nelle donne in età fertile e negli uomini trattati, misure contraccettive durante l'intero trattamento con cladribina e per almeno 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Cladribina, inibendo la sintesi del DNA, è un farmaco potenzialmente teratogeno che si è dimostrato embriofetale quando somministrato in topi in gravidanza e teratogeno, sia nei topi che nei conigli. In Italia cladribina è stata approvata da AIFA per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SM-R ad alta attivi-

tà, secondo le seguenti caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini: pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMDs e pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMDs o meno. È disponibile in Italia a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 24 gennaio 2018; da marzo 2019 è inserita nella classe di rimborsabilità A.

Cladribina compresse si utilizza per via orale al dosaggio totale di 3,5 mg/kg in 2 anni, somministrato in due cicli annuali di trattamento: ogni ciclo consiste in due settimane, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento. Ogni settimana di trattamento consiste in 4 o 5 giorni in cui il paziente assume una singola dose giornaliera (10 mg o 20 mg) a seconda del peso corporeo (Fig. 1).

Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con il farmaco. L'assunzione per via orale di cladribina per 16/20 giorni in 2 anni ha mostrato infatti un'efficacia sostenuta fino a 4 anni.

Ocrelizumab

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega selettivamente alle cellule B esprimendo il CD20.

Il CD20 è un antigene di superficie presente nelle cellule pre-B, nelle cellule B mature e nelle cellule B memoria, ma non espresso a livello delle cellule staminali linfoidi e delle plasmacellule: questo permette ad ocrelizumab un'azione di deplezione selettiva che non coinvolge l'immunità innata e le cellule T. A livello ematico si osserva, infatti, una rapida deplezione delle cellule CD19+ entro



Figura 1. Modalità di somministrazione di Cladribina.

14 giorni dal trattamento, effetto sostenuto per l'intera durata della terapia con ocrelizumab⁽⁸⁾; la capacità di ricostituzione delle cellule B e l'immunità umorale preesistente sono invece preservate^(9,10).

L'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab sono state valutate in due studi clinici multicentrici internazionali (OPERA I e OPERA II)⁽¹¹⁾, in doppio cieco, con controllo attivo (IFNβ-1a 44 mcg sc), condotti in pazienti con forme recidivanti di SM ed evidenza di attività di malattia (dal punto di vista clinico e radiologico) nei due anni precedenti. In entrambi gli studi, coinvolgenti rispettivamente 821 ed 835 pazienti, ocrelizumab ha ridotto significativamente l'ARR (*endpoint* primario di OPERA I ed OPERA II) del 46% e del 47% rispetto al comparatore attivo. In entrambi gli studi sono stati soddisfatti anche gli *endpoint* secondari, come la riduzione significativa del rischio di progressione di disabilità a 12 settimane (9,8% vs 15,2% dell'IFN), la proporzione dei pazienti liberi da ricadute a 96 settimane (OPERA I 80,4% vs 66,7% dell'IFN, OPERA II 78,9% vs 64,3% dell'IFN) e la propor-

zione di pazienti con nessuna evidenza di attività di malattia a 96 settimane (OPERA I 48% vs 29% dell'IFN, OPERA II 48% vs 25% dell'IFN).

Infine, ocrelizumab ha significativamente soddisfatto gli *endpoint* di *neuroimaging*, in termini di riduzione relativa del numero di nuove lesioni Gd+ in T1, del numero di lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione, della perdita di volume cerebrale. L'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab sono state valutate inoltre in uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti con SM primariamente progressiva (ORATORIO)⁽¹²⁾ con attività di malattia. I principali criteri di inclusione erano: età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo *screening* compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo *screening* ≤ 5,0 o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo *screening* > 5,0. Per quanto riguarda l'attività di malattia, è stata utilizzata l'evidenza di attività infiammatoria al *neuroimaging*.

L'endpoint primario di questo studio, coinvolgente 732 pazienti, era di valutare l'efficacia del farmaco nel contrastare la progressione della disabilità confermata per 12 settimane: ocrelizumab ha ridotto il rischio di progressione della disabilità del 24% rispetto al placebo.

Questo risultato si è mantenuto anche a 24 settimane (endpoint secondario) con una riduzione del rischio del 25% rispetto al placebo. Infine, per quanto riguarda gli endpoint di RMN, ocrelizumab ha diminuito il volume delle lesioni T2 iperintense rispetto al basale (-3,4% rispetto a +7,4% del placebo) e ha ridotto il tasso di perdita di volume cerebrale del 17,5% rispetto al placebo.

Gli eventi avversi più comuni legati ad ocrelizumab sono: reazioni correlate all'infusione (IRR, *infusion-related reaction*), infezioni delle alte vie respiratorie ed infezioni erpetiche. Le IRR sono dovute al rilascio di citochine e/o altri mediatori chimici e si verificano con maggiore frequenza durante la prima infusione; possono essere lievi (*rash*, prurito, piressia, cefalea, etc.) o severe (ipotensione, orticaria, edema faringeo o laringeo, etc.) e si manifestano in genere entro 24 ore dall'infusione. Per minimizzare la frequenza e la gravità delle IRR, i pazienti ricevono una premedicazione con steroide ed antistaminico. Negli studi con comparatore attivo, i pazienti trattati con ocrelizumab hanno manifestato maggiori IRR rispetto ai pazienti trattati con IFN (34,3% vs 9,7%). Le infezioni sono state riportate nel 56,9% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 54,3% dei pazienti trattati con IFN nello studio OPERA I, nel 60,2% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 52,5% dei pazienti trattati con IFN in OPERA II. Le infezioni più comuni sono state a carico delle alte vie re-

spiratorie, naso-faringiti ed infezioni delle vie urinarie. Infezioni serie sono state riportate nell'1,3% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 2,9% dei pazienti trattati con IFN. Non sono state riportate infezioni opportunistiche. Infezioni da *herpes virus* (da lievi a moderate) sono state riportate nel 5,9% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 3,4% dei pazienti trattati con IFN. Al termine delle 96 settimane degli studi OPERA I e OPERA II sono state riportate neoplasie nello 0,5% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nello 0,2% dei pazienti trattati con IFN.

Nello studio ORATORIO la percentuale di pazienti che ha presentato almeno un AE è stata decisamente più elevata in entrambi i gruppi: 95,1% in ocrelizumab e 90% in placebo. AEs seri sono stati riportati nel 20,4% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 22,2% dei pazienti ricevuti placebo. L'evento avverso più frequente sono state le IRR: 39,9% con ocrelizumab e 25,5% con placebo.

Infezioni sono state riportate nel 71,4% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 69,9% dei pazienti trattati con placebo; le più comuni sono state naso-faringiti, infezioni urinarie, influenza ed infezioni delle alte vie respiratorie. Infezioni da *herpes virus*, da lievi a moderate, sono state maggiori nel gruppo ocrelizumab (2,3%) rispetto al gruppo placebo (0,4%).

Infezioni serie sono state molto simili tra i due gruppi: 6,2% nel gruppo ocrelizumab e 5,9% nel gruppo placebo. Neoplasie sono state riportate nel 2,3% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nello 0,8% dei pazienti del gruppo placebo.

Per quanto riguarda la gravidanza è necessario adottare misure contraccettive durante l'intero trattamento con ocrelizumab e per almeno 12

mesi successivi all'ultima somministrazione. Ocrelizumab infatti è un anticorpo monoclonale umanizzato di un sottotipo di immunoglobulina G1 potenzialmente in grado di attraversare la barriera placentare. I dati relativi all'uso in donne in gravidanza sono in numero limitato: in neonati nati da madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 in gravidanza sono state riferite deplezione transitoria delle cellule B periferiche e linfocitopenia. Gli studi di tossicità embrio-fetale sugli animali non indicano effetti teratogeni. Gli studi sullo sviluppo pre- e post-natale in animali esposti hanno mostrato una possibile tossicità riproduttiva. In Italia ocrelizumab è stato approvato da AIFA per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme SM-R con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche e per il trattamento di pazienti adulti affetti da SM-PP in fase precoce in termini di durata della malattia e di livello di disabilità, con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

Il medicinale è disponibile in Italia a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 27 aprile 2018. Da settembre 2018 è inserito nella classe di rimborsabilità H. Ocrelizumab si utilizza per via endovenosa: la dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose, la prima da 300 mg seguita, a distanza di due settimane, dalla seconda infusione da 300 mg. Le dosi successive vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi (Fig. 2).

Discussione

Nel panorama dei DMDs, cladribina e ocrelizumab rappresentano un'importante innovazione dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia.

Classicamente, infatti, i DMDs sono stati classificati come terapie di I e di II-III linea, in relazione alle indicazioni AIFA ed al loro profilo di efficacia e sicurezza.

I DMDs di prima linea sono in genere approvati come terapia di avvio per i pazienti affetti da SM recidivante e sono caratterizzati da un'efficacia media (valutata in termini di ARR e di non evidenza di attività di malattia - NEDA) e da limitati effetti collaterali. A questa classe appartengono: interferoni, glatiramer acetato, dimetilfumarato e teriflunomide.

DMDs di II e III linea sono invece caratterizzati da un'efficacia maggiore ma spesso dalla presenza di AEs più impegnativi dal punto di vista della prevenzione e/o della gestione; questi farmaci, infatti, sono approvati da AIFA come terapie da scegliere in caso di fallimento di una o più terapie di I linea o come terapia di avvio in quei casi di malattia particolarmente aggressiva.

Cladribina ed ocrelizumab rappresentano invece due terapie caratterizzate da elevata efficacia in termini di ARR, progressione di disabilità e criteri di *neuroimaging* e da un basso impatto in termini di effetti collaterali, elementi che li collocano effettivamente in una posizione nuova nel panorama dei DMDs.

In termini di AEs, al momento non sono segnalati particolari *alert* in termini di infezioni (ad esempio leucoencefalopatia multifocale progressiva -PML) o di neoplasie.

Cladribina è un farmaco dall'attività induttiva e dall'estrema facilità di utilizzo, dedicata in particolare ai pazienti con forme di SM-R con moderata ed elevata attività di malattia. Un indubbio vantaggio è rappresentato dalla sua posologia, che permette una somministrazione per via orale

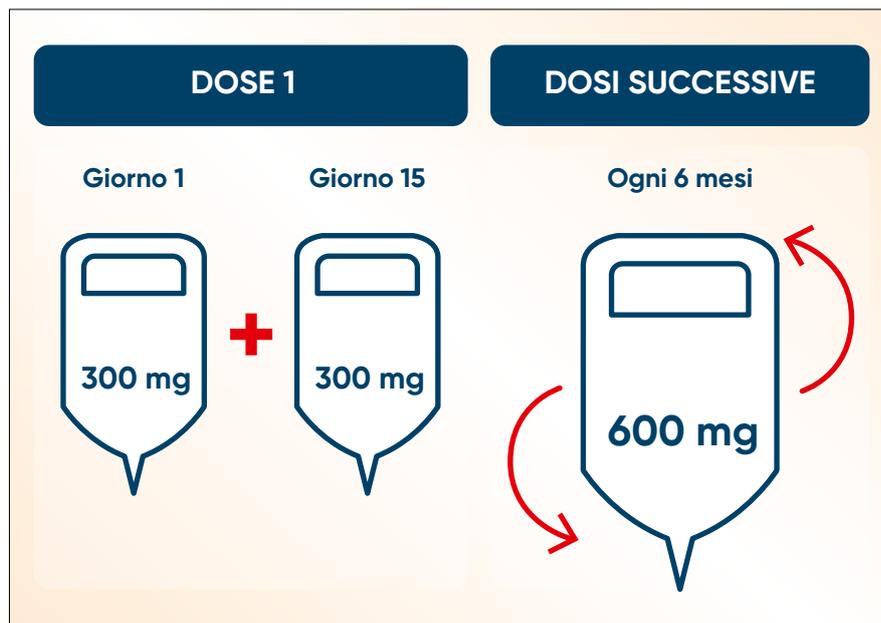


Figura 2. Modalità di somministrazione di Ocrelizumab.

di soli 8-10 giorni l'anno per 2 anni con un'efficacia sostenuta per almeno 4 anni. Questa rivoluzionaria modalità di somministrazione potrebbe quindi portare ad una migliore aderenza alla terapia e dunque ad un miglioramento del controllo di malattia a lungo termine.

Altro elemento da sottolineare è sicuramente il basso di carico di monitoraggio che cladribina richiede dopo il suo avvio, sostanzialmente il controllo della conta linfocitaria nel tempo e prima della somministrazione all'anno 2. I due anni dopo il termine dei due cicli completi di cladribina, in cui il paziente non deve effettuare alcuna terapia, possono rappresentare un momento importante nella vita dei pazienti, ad esempio per programmare una gravidanza.

Ocrelizumab rappresenta il primo trattamento anti-CD20 approvato per la SM e i dati di letteratura in termini di efficacia e di sicurezza hanno confermato e superato i risultati ottenuti durante l'utilizzo *off label* di altri anticorpi anti-CD20 come rituximab. La somministrazione endovenosa semestrale rappresenta un importante

elemento in grado di favorire la compliance e l'aderenza alla terapia. Anche per ocrelizumab i monitoraggi paraclinici richiesti durante il trattamento sono limitati e di *routine*. Elemento innovativo è sicuramente l'indicazione di ocrelizumab per le forme di SM-PP che mostrino attività di malattia al *neuroimaging*: ciò consente di offrire una valida opzione terapeutica per una categoria di pazienti in passato spesso non trattata.

Ulteriore elemento "di rottura" rispetto agli altri DMDs è l'azione, predominante per cladribina e selettiva per ocrelizumab, sulle cellule B. Ciò pone ancor più l'attenzione sul ruolo dei linfociti B nella patogenesi della SM, tradizionalmente considerata invece una patologia strettamente legata alle cellule T.

Concludendo, l'avvento di questi due nuovi farmaci rappresenta a tutti gli effetti una rivoluzione nel panorama dei DMDs dedicati alla SM, auspicabili "genitori" di una nuova categoria farmacologica di terapie ad elevata attività e bassi AEs, che garantiscano un approccio personalizzato al singolo paziente ■

Bibliografia

1. Carson DA, Wasson DB, Taetle R, Yu A. Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood*. 1983;62(4):737-43.
2. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinetics* 1997;32(2):120-31.
3. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
4. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594-604.
5. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617753365.
6. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):257-67.
7. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:157-67.
8. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(1):44-52.
9. DiLillo DJ, Hamaguchi Y, Ueda Y, et al. Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol*. 2008;180(1):361-71.
10. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-87.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
12. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-20.



IT/NONNI/0719/0022 - 08/07/2019

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

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

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

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

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

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

Al fianco del paziente e del centro SM.




I disturbi urinari nella sclerosi multipla

Shalom Haggiag

Centro SM, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia autoimmune a carico del sistema nervoso centrale ed è una delle principali cause di disfunzione delle basse vie urinarie (BVU) nei pazienti neurologici.

I sintomi delle BVU sono riportati dai pazienti con SM in media 8 anni dopo la diagnosi; tuttavia, nel 10% dei casi, questi possono manifestarsi sin dall'esordio di malattia. A causa della natura progressiva della SM, la prevalenza di sintomi e disfunzioni delle BVU aumentano nel tempo e raggiungono quasi il 100% entro 10 anni dalla diagnosi di malattia. Secondo un sondaggio condotto dalla *North American Research Committee for Multiple Sclerosis* (NARCOMS), il 65% dei pazienti con SM ha segnalato almeno un sintomo urologico da moderato a severo e il 79% dei pazienti ha riferito incontinenza da urgenza minzionale come sintomo dominante. Tuttavia, solo il 32% degli intervistati ha fatto ricorso ad uno specialista per trattare i sintomi urinari nell'anno precedente.

La disfunzione delle BVU ha un significativo impatto negativo sulla qualità della vita (QoL) nei pazienti con SM e impone un onere economico significativo a carico dei Servizi sanitari nazionali. Da ciò, l'importanza della gestione neuro-urologica in questa popolazione.

Il mancato riconoscimento della disfunzione delle BVU può avere implicazioni sulla qualità dell'assistenza, anche perché terapie efficaci sono disponibili nella prevenzione delle complicanze urinarie e nel miglioramento della QoL del paziente.

Manifestazioni cliniche

La disfunzione delle BVU può presentarsi come problemi di ritenzione o di svuotamento vescicale. I sintomi di ritenzione comprendono urgenza urinaria, aumento della frequenza diurna, nicturia (frequenza notturna) e incontinenza, mentre i sintomi di svuotamento vescicale includono esitazione urinaria, flusso debole e interrotto, tensione all'urina, doppio svuotamento e sensazione di ve-

scica incompleta dopo svuotamento. La frequenza dei sintomi delle BVU in diverse casistiche SM è riportata nella tabella 1.

Il *pattern* di sintomi e disfunzione delle BVU è determinato dalla distribuzione delle lesioni demielinizzanti a carico del nevrasso. Lesioni a carico della sostanza bianca subcorticale, del tronco encefalico e nella sostanza bianca del midollo spinale possono compromettere l'integrità delle vie nervose nel controllo delle funzioni delle BVU e comparsa di sintomi urinari. I sintomi urinari nella SM possono essere raggruppati in tre sindromi principali:

a) Sindrome da iperreflessia del detrusore (OND) - la forma più comune riscontrata nel 60-80% dei pazienti ("vescica spastica"). In questo caso, il muscolo detrusore (base della vescica) è disinibito e tende a contrarsi anche quando la vescica è solo parzialmente riempita. La normale minzione si innesca quando la vescica raggiunge un volume di urina pari a circa 300-400

ml, mentre nel caso della OND si registrano contrazioni premature anche per volumi pari a 50-100 ml, provocando uno svuotamento prematuro e irregolare. I pazienti lamentano urgenza, frequenza, incontinenza da urgenza minzionale e nicturia. Questa forma è tipicamente associata a lesioni del tratto corticospinale.

b) Dissinergia detruso-sfinteriale (DSD) - nel 25% dei casi, per mancata coordinazione tra sfintere esterno e detrusore, che tendono a contrarsi contemporaneamente durante la minzione; ciò si traduce in uno svuotamento incompleto della vescica e in un elevato residuo post-minzionale (PVR). Questa forma si associa a lesioni spinali soprasacrali. I pazienti incontrano difficoltà nell'iniziare la minzione e con sintomi di svuotamento incompleto.

c) Sindrome da ipoattività del detrusore (ID) - osservata solo nel 20% dei pazienti ("vescica flaccida"), più frequentemente in fase avanzata di malattia. È dovuta ad una contrazione ipovalida del detrusore, con conseguente ritenzione di urina nella vescica. Riflette prettamente un danno a carico delle vie para-

simatiche e/o lesioni a carico del cono spinale. I sintomi principali sono flusso urinario diminuito o interrotto, esitazione, sensazione di svuotamento incompleto e incontinenza da traboccamento.

La gravità dei sintomi del controllo vescicale è correlata alla disabilità neurologica misurata mediante la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Un punteggio EDSS elevato è associato a parametri urodinamici sfavorevoli che aumentano il rischio di danno del tratto urinario superiore. La disfunzione minzionale può essere accentuata da infezioni delle BVU e da farmaci.

Diagnostica

Prima di intraprendere un trattamento per la disfunzione delle BVU, è importante effettuare una rilevazione basale dei sintomi urinari, per stabilire obiettivi chiari del trattamento. A tal proposito sono somministrati questionari validati, mirati a distinguere tra sintomi ostruttivi e irritativi, a consentire una valutazione longitudinale obiettiva dei sintomi e a misurare l'effetto degli interventi terapeutici.

Sebbene numerosi siano gli strumenti validati della valutazione dei sinto-

mi urinari nei pazienti con OND, solo due sono specificamente validati nella popolazione SM. L'*Actionable Bladder Symptom and Screening Tool* è un questionario di *screening* in grado di identificare accuratamente i pazienti SM con sintomi delle BVU e che potrebbero trarre beneficio da un *videat* urologico e da un trattamento specifico. Il questionario indaga la presenza di sintomi urinari, in che misura e quali sono gli effetti di questi sintomi sulla vita quotidiana.

Ne esistono due versioni, a 8 e a 16 voci, entrambe con elevate proprietà di sensibilità/specificità.

Allo stesso modo, il *Neurogenic Bladder Symptom Score* è una misura di esito riportata dal paziente che valuta l'impatto della OND sul controllo urinario. Questo questionario è anche utile per documentare e differenziare i sintomi urinari nel tempo. Inoltre, sono utili i diari minzionali, sia al medico che al paziente, per esaminare la capacità funzionale della vescica e misurare l'impatto dei sintomi urinari sulla vita quotidiana. Queste misurazioni urologiche possono essere valutate assieme alle scale di valutazione della disabilità neurologica, al fine di mettere in relazione la OND ai restanti domini della SM.

STUDIO	N. PAZIENTI	URGENZA	FREQUENZA	INCONTINENZA	ESITAZIONE	RITENZIONE
Miller <i>et al.</i>	321	60	50	36	33	2
Bradley <i>et al.</i>	90	86	60		28	20
Hennessey <i>et al.</i>	191	71	76	19	48	
Borello-France <i>et al.</i>	133	61	71	83		
Ukkonen <i>et al.</i>	24	83	54	75	58	
Quarto <i>et al.</i>	107	61	83	32		
Haggiag <i>et al.</i>	109	44	17		9	13*
Khalaf <i>et al.</i>	1047	646				635*

Modificato da Aharony *et al.* 2017. BVU=basse vie urinarie. *Sensazione di svuotamento incompleto

Tabella 1. Frequenza dei sintomi urinari delle BVU in pazienti con sclerosi multipla.

La misurazione del PVR mediante studio ecografico andrebbe effettuata in tutti i pazienti con sintomi urinari prima del trattamento o laddove sussista un sospetto per svuotamento incompleto della vescica. Secondo le linee guida britanniche per la gestione dei disturbi neuro-urologici nella SM, la misurazione del PVR va considerata come parte essenziale della valutazione urologica basale e preferibilmente ottenuta prima di iniziare il trattamento anticolinergico muscarinico (ACM).

L'esame urodinamico riveste un ruolo chiave nella definizione della sindrome neuro-urologica e quindi per stabilire la strategia terapeutica più mirata. L'esame urodinamico può aiutare a caratterizzare lo specifico *pattern* urinario disfunzionale nel paziente sintomatico e non. Inoltre, può identificare pazienti SM con bassa *compliance* vescicale (<12 cmH₂O/ml) che presentano sintomi urinari progressivi o idronefrosi. La fluoroscopia è un esame complementare all'urodinamica per identificare visivamente la DSD, per documentare i diverticoli della vescica e/o il reflusso vescico-ureterale.

La 5th *International Scientific Committee on Incontinence* ha formulato le seguenti raccomandazioni generali per la diagnosi della disfunzione neurogenica del tratto urinario inferiore (DN-BVU):

- a) i pazienti con malattia neurologica nota associata a DN-BVU dovrebbero essere valutati per la presenza di sintomi del tratto urinario;
- b) i test urodinamici dovrebbero essere impiegati selettivamente per integrare la valutazione clinica per stabilire il trattamento della DN-BVU;
- c) l'EMG sfinteriale è da considerarsi utile nella diagnosi di pazienti con disfunzione della vescica neu-

rologica e può essere considerato un metodo diagnostico in pazienti con DN-BVU e incontinenza urinaria neurologica.

Diversi gruppi di studio di Paesi europei hanno pubblicato le proprie linee guida nella gestione della DN-BVU, seppur basate prevalentemente su dati scientifici con bassi livelli di evidenza. Unanime è il consenso sulla necessità di valutazione urologica nei pazienti sintomatici, mentre per i pazienti asintomatici le posizioni sono parzialmente divergenti e non raggiungono il consenso.

Nel Regno Unito è raccomandato effettuare l'esame urodinamico solo quando risulti fallito un primo tentativo terapeutico con un farmaco sintomatico. Negli Stati Uniti invece, non esistono linee guida che stabiliscano il momento ottimale per eseguire l'esame urodinamico nel paziente con SM. Anche secondo la metanalisi di Cetinel *et al.* i dati ad oggi disponibili non supportano l'uso di urodinamica invasiva nella valutazione iniziale dei pazienti con SM, come la cistometria di riempimento e gli studi di pressione/flusso di svuotamento andrebbero effettuati solo in pazienti refrattari al trattamento conservativo o con sintomi particolarmente invalidanti.

Al contrario, le autorità sanitarie francesi raccomandano studi urodinamici in tutti i pazienti affetti da SM con sintomi delle BVU.

Uno studio condotto presso il nostro Centro SM (Haggiag *et al.* 2017) ha documentato una sostanziale discrepanza tra sintomi urinari soggettivi e le valutazioni urometriche oggettive. Pertanto le indagini strumentali urologiche, indipendentemente dalla presenza di sintomi urinari, possono contribuire a una valutazione più affidabile della disabilità dei pazienti con SM.

Trattamento

Gli obiettivi generali del trattamento dei disturbi urinari nella SM prevedono il raggiungimento della continenza, il miglioramento della QoL, la riduzione del rischio di infezioni delle vie urinarie e quindi la protezione della funzionalità renale. Ad oggi, sono disponibili linee guida internazionali per il trattamento dei disturbi urinari, tuttavia queste non fanno specificamente riferimento alla SM.

Mentre la malattia progredisce e diventa più debilitante, i pazienti affetti da SM con sintomi urinari devono essere rivalutati. Frequentemente, la terapia conservativa e farmacologica diventa meno efficace nel tempo in molti di questi pazienti a causa di cambiamenti fisici, cognitivi e fisiologici. Di conseguenza, le strategie di trattamento urinario dovrebbero essere modulate regolarmente per il livello di disfunzione delle BVU, al fine di prevenire complicazioni e di garantire una buona QoL al paziente con SM. Lo stato dell'arte dei trattamenti sintomatici per i disturbi urinari nella SM sono riportati nella tabella 2.

Trattamenti comportamentali/fisici

Modifiche dello stile di vita possono influenzare la funzionalità vescicale. Sono da evitare irritanti della vescica, come il fumo di sigaretta ed alcuni alimenti (ad es. alcool, dolcificanti artificiali, cibi piccanti, caffeina, bevande a base di agrumi), al contrario, è consigliato aumentare l'assunzione di acqua e fibre alimentari. Il sovrappeso può accentuare i sintomi da OND. Utile il *training* vescicale, che prevede orari prestabiliti per la minzione durante il giorno, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo tra una minzione e l'altra. Le manovre di Credè e di Valsalva possono aiutare alcuni pazienti ad urinare spontaneamente.

TRATTAMENTI		OND	OND E DSD	OND E ID	ID
1° linea	Comportamentale/fisico	Riabilitazione piano pelvico		Doppia minzione/ <i>training</i> vescicale	
	Farmacologico	ACM	Baclofen β-bloccanti	ACM (associata a CI)	
2° linea	Infiltrazioni TB	Intra-detrusore: OND refrattaria e/o rischio danno a AVU	Intra-sfintere		
	Neuromodulazione	OND refrattaria			
	CI/CF	OND refrattaria	OND refrattaria elevato PVR sintomatico		CI CF
3° linea	Altri/sperimentali	Approcci chirurgici	Approcci chirurgici	Approcci chirurgici	Approcci chirurgici

Modificato da Aharony et al. 2017

OND = Iperattività detrusoriale neurogena; DSD = Dissinergia Sfintere-Detrusoriale; ID = Ipoattività detrusoriale; ACM = agenti anticolinergici muscarinici; CI = Cateterizzazione ad intermittenza; TB = Tossina botulinica; AVU = Alte vie urinarie; CF = Cateterizzazione fissa; PVR = Residuo post-minzionale.

Tabella 2. Trattamenti sintomatici per i sintomi urinari nella sclerosi multipla.

te, ma sono associate ad un aumento delle pressioni intravesicali, per cui a maggior rischio di sviluppare complicanze nel lungo termine. La riabilitazione del pavimento pelvico (PFMT, *Pelvic Floor Muscle Training*), un insieme di tecniche specifiche di tipo conservativo, è un trattamento che si è dimostrato efficace per incontinenza e urgenza nei pazienti con SM. Il PFMT può essere efficacemente associato a stimolazione elettrica neuromuscolare ed a stimolazione transcutanea del nervo tibiale. Le linee guida britanniche raccomandano gli interventi fisici/riabilitativi come la PMFT per i pazienti SM con lieve disabilità (raccomandazione di grado B).

Anticolinergici muscarinici

Gli ACM, in monoterapia o in associazione alla CI, sono attualmente il trattamento farmacologico di prima linea per la OND (livello di evidenza: 1A). Inibendo efficacemente le contrazioni del detrusore, conferiscono un controllo sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o aumento di frequen-

za e urgenza minzionale. È consigliabile misurare il PVR prima e durante il trattamento. I dati pubblicati finora forniscono prove limitate dell'efficacia degli ACM nei pazienti con SM; tuttavia, la loro utilità è principalmente dedotta da studi su popolazioni con altre cause di OND. La necessità di monitoraggio del PVR e l'associazione alla CI, nel trattamento con ACM, sono questioni rilevanti e non ancora definite nella SM. Ad oggi non è stato identificato un valore soglia di PVR, basato sull'evidenza, per l'indicazione al trattamento con ACM, né stabilite priorità nell'algoritmo terapeutico per il controllo sintomatico da OND. Gli ACM più comunemente impiegati nella pratica clinica sono:

- ossibutinina, con dosaggio iniziale di 2,5 mg a 5,0 mg/die, seguito da titolazione verso un massimo di 15 mg 3 volte/die; sono disponibili anche formulazioni a rilascio prolungato e transdermiche;
- tolterodina, simile alla ossibutinina, è impiegata per il trattamento della OND alla dose di 2-4 mg/die;

c) propantelina, in dosi che vanno da 7,5 mg/die a 30 mg/ quattro volte/die;

d) solifenacina, in dose da 5 a 10 mg/die. Gli effetti indesiderati tipici per gli ACM sono sonnolenza, xerostomia e, ad alte dosi, ritenzione urinaria. Il fallimento terapeutico degli ACM è dovuto *in primis* a problemi di tollerabilità (gli effetti collaterali più comuni sono xerostomia, sonnolenza e stipsi), poi per inefficacia.

Tossina botulinica

La tossina botulinica (TB) è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*, un batterio anaerobico Gram-positivo.

È la sostanza più tossica conosciuta dall'uomo, in grado di paralizzare i muscoli inibendo il rilascio di acetilcolina dalle vescicole presinaptiche nella giunzione neuromuscolare. L'introduzione del trattamento a base di infiltrazioni di TB nel detrusore vescicale ha rivoluzionato il trattamento della OND farmaco-resistente (seconda linea). La TB intravesicale

è un'alternativa terapeutica minimamente invasiva e con un vantaggioso profilo di efficacia, sicurezza e durata nel tempo. Ginsberg *et al.* hanno condotto il più esteso studio randomizzato in pazienti ($n=227$) con OND associata a SM e documentato una significativa riduzione degli episodi di incontinenza, della pressione intravesicale, un miglioramento della QoL, nei pazienti trattati con infiltrazioni nel detrusore di TB, rispetto al gruppo placebo.

Nel 2011, la TB è stata approvata dalla FDA per il trattamento dell'incontinenza urinaria in soggetti con SM ed iperattività del detrusore.

Le linee guida europee, invece, consigliano l'utilizzo della TB per i pazienti OND senza fare specifico riferimento alla SM. In Italia, la TB ha indicazione per "vescica iperattiva idiopatica con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici".

Il trattamento con TB è una procedura ambulatoriale, che richiede circa 30 minuti, il cui effetto è avvertito entro 24 ore.

La risposta di un singolo trattamento dura in media oltre 10 mesi e l'efficacia è mantenuta nei successivi trattamenti.

ti. Nei casi di OND più gravi, la TB è utilizzata in associazione agli ACM.

Chirurgia

La chirurgia è riservata al trattamento della OND refrattaria ad ogni trattamento conservativo e con significativo impatto sulla QoL del paziente. Le procedure comprendono:

- a) intervento di aumento del volume vescicale, mediante tessuti intestinali, che spesso necessita di cateterismo fisso a vita;
- b) cistectomia parziale o totale, associata a posizionamento di ureterocutaneostomia per raccolta esterna dell'urina ■

Bibliografia

- Aharony SM, Lam O, Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2):61-64.
- Aharony SM, Lam O, Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(3-4):E110-E115.
- Çetinel B, Tarcan T, Demirkesen O, et al. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and Turkish consensus report. *Neurourol Urodyn.* 2013; 32(8):1047-57.
- Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, et al. Neurogenic bowel dysfunction: clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):46-53.
- Coyle P. Symptom management and lifestyle modifications in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis).* 2016; 22(3):815-36.
- Haggiag S, Bolla G, Picconi O, et al. Discrepancies between urinary symptoms assessment and objective bladder dysfunctions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 2017;2:11.
- Jaggi A, Drake M, Siddiqui E, Fatoye F. A comparison of the treatment recommendations for neurogenic lower urinary tract dysfunction in the national institute for health and care excellence, European Association of Urology and international consultations on incontinence guidelines. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(7):2273-80.
- Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J Urol.* 2010;183(4):1432-7.
- Safarpour Y, Mousavi T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment in multiple sclerosis—a review. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(10):33.
- Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56(1):81-8.

Dieta e sclerosi multipla

Gaetano Vitello

Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica, immuno-mediata, che colpisce il sistema nervoso centrale nella fascia di età del giovane-adulto. Sin dall'inizio infiammazione e neurodegenerazione sono i due processi che caratterizzano la malattia, ma il prevalere dell'uno sull'altro ne definisce la forma clinica: recidivante-remittente nell'85% dei casi, progressiva nel 15%. La patogenesi è estremamente complessa e multifattoriale ⁽¹⁾. Accanto ad un substrato genetico che condiziona l'assetto immunitario, numerosi fattori ambientali possono giocare un ruolo determinante nello sviluppo della malattia: virus (Epstein-Barr, ad esempio), traumi cerebrali, scarsa attività fisica, fumo di sigaretta, alimentazione (obesità infantile, dieta "occidentale", vit. D, etc.). Di contro, ci sono evidenze che l'esercizio fisico, una dieta sana e la normalizzazione dei livelli di vitamina D possano avere un effetto anti-infiammatorio e quindi migliorare il decorso di molte malattie infiammatorie croniche come la SM ⁽²⁾.

Nonostante i notevoli progressi effettuati nel campo delle terapie farmacologiche il trattamento della SM, benché sempre più ricco di farmaci di maggiore efficacia, risulta ancora poco soddisfacente; in particolar modo l'aspetto riguardante la *safety* rimane ricco di incertezze, soprattutto nel lungo periodo. La possibilità di un'alternativa terapeutica priva di siffatte perplessità è pertanto un approccio molto appetibile: la dieta rappresenta un metodo semplice, facilmente applicabile, a basso costo e soprattutto senza eventi avversi per il paziente. Risultati di una meta-analisi hanno evidenziato una correlazione positiva tra l'introito di acidi grassi saturi (SFA, *Saturated Fatty Acids*), prevalentemente di origine animale, ed incremento della mortalità per SM ⁽³⁾. Un elevato rischio di SM, comunque, è stato associato a diete ipercaloriche e ricche di cibi di origine animale, mentre proteine vegetali, fibre, cereali, vitamina C, tiamina, riboflavina, calcio e potassio svolgerebbero un ruolo protettivo; tuttavia non tut-

te le osservazioni lo confermano. A sostenere un possibile ruolo alimentare anche i dati di prevalenza della malattia. È molto comune in Scandinavia, Europa del nord e centrale (80-100/100.000 abitanti), mentre è molto rara in Giappone (2/100.000) e pressoché sconosciuta in India. È noto che la dieta occidentale è ricca di grassi, soprattutto SFA (ulteriormente incrementati in percentuale grazie ai *fast food*), mentre la dieta sud-asiatica (India, Corea, Thailandia) è ricca di acidi grassi poli-insaturi (PUFA, *PolyUnsaturated Fatty Acids*), in particolare omega-6, e quella giapponese contiene elevate quantità di PUFA omega-3 proveniente dal pesce. Inoltre, in queste aree c'è un elevato consumo di vegetali e fibre. Infine, alle diverse latitudini cambia notevolmente l'esposizione alla luce solare e quindi la sintesi cutanea di vitamina D. Resta da comprendere se le differenze dietetiche e/o di esposizione al sole siano responsabili delle differenze di prevalenza al di là dei fattori genetici ed epigenetici.

Sostanze e loro azioni biologiche

I lipidi sono un componente rilevante delle membrane cellulari ed in particolare modo della mielina e la loro composizione varia in relazione alla dieta assunta e si modifica durante l'infiammazione.

Nella SM livelli elevati di colesterolo totale, LDL ed apolipoproteina B si associano ad un peggiore *outcome* clinico e radiologico sin dalle fasi iniziali di malattia. Alcuni Autori affermano che alcuni metaboliti potrebbero essere utilizzati come *markers* di attività di malattia e di risposta al trattamento. Tuttavia, essendo gli stessi implicati in malattie metaboliche e vascolari, ulteriori studi sono necessari per verificare un reale rapporto di causa o se sono solamente una concausa ⁽⁴⁾.

L'apporto dietetico di acidi grassi è quello ad essere stato chiamato in causa più volte. Un'incrementata assunzione di SFA e ac. linoleico (18:2, ω -6, ac. grasso a 18 atomi di carbonio con 2 doppi legami, omega-6) e ridotta di omega-3, in particolare ac. linolenico (18:3, ω -3) può avere effetti negativi sulla salute. Gli omega-3 sono PUFA, alcuni dei quali essenziali perché vengono scarsamente prodotti dall'organismo e devono essere assunti con la dieta: l'ac. linolenico (18:3, ω -3) si trova nelle noci e nei semi, mentre l'ac. eicosapentaenoico (EPA, 20:5, ω -3) e l'ac. docosaesaenoico (DHA; 22:6, ω -3) trovano la loro fonte principale nei pesci.

DHA è tra i maggiori componenti delle membrane cellulari; EPA è il substrato di partenza per la sintesi di prostaglandine I3 ed E3, trombossano A3 e leucotriene B5, ad azione anti-infiammatoria. EPA e DHA hanno anche un'azione neuroprotettiva, inibiscono la produzione di interleuchine ad azione pro-infiammatoria (IL-1, IL-2 e

TNF) e incrementano i livelli di TGF- β (*Transforming Growth Factor*- β) con attività anti-infiammatoria ^(5,6).

Infine, promuovono la produzione di molecole ad azione anti-infiammatoria quali resolovina, protectina e maresina ⁽⁷⁾.

L'acido lipoico è un antiossidante contenente ponti disolfuro approvato per il trattamento delle neuropatie. Nel modello di laboratorio, l'encefalomielite allergica sperimentale (EAE) ha dimostrato di ridurre l'infiammazione interferendo con la migrazione dei linfociti T encefalitogeni. Altri effetti immunomodulanti vengono esplicitati con diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'espressione delle molecole di adesione cellulare (ICAM-1 e VCAM-1) ⁽⁸⁾.

L'insulina svolge numerose funzioni nel cervello, nella crescita e differenziazione neuronale, nel rilascio di neurotrasmettitori e nella plasticità sinaptica. Inoltre stimola la sintesi di ac. nitrico e possiede attività anti-infiammatoria ⁽⁹⁾. La sua azione è strettamente legata ai PUFA poiché questi ultimi influenzano la rigidità delle membrane cellulari condizionando il numero e l'affinità dei recettori per l'insulina; d'altro canto, l'insulina promuove l'attività delle desaturasi implicate nella sintesi di omega-3 e omega-6 a lunga catena. È stata rilevata un'aumentata insulino-resistenza nei pazienti SM di nuova diagnosi, non trattati. È stato ipotizzato un possibile ruolo eziologico della carenza di insulina per le malattie demielinizzanti ed un approccio terapeutico postulato potrebbe essere l'utilizzo di farmaci antidiabetici ⁽¹⁰⁾.

Le diete

I primi studi sugli effetti della dieta sulla sclerosi multipla derivano da osservazioni fatte da Swank nel 1950 sulla diversa distribuzione della ma-

lattia tra zone costiere, ad elevato consumo di pesce, e zone interne della Norvegia a maggior consumo di carni ed acidi grassi saturi. L'interesse cade sull'introito degli acidi grassi. Venne proposta ai pazienti affetti da SM una dieta a basso introito di SFA i cui risultati sono stati pubblicati 34 anni dopo su Lancet: i *good dieters* (cioè coloro che osservarono rigorosamente la dieta con un introito < 20 g/die) hanno avuto una minore progressione di malattia, in particolare chi all'inizio del *trial* aveva una minore disabilità (Swank muore nel 2008 all'età di 99 anni!) ⁽¹¹⁾.

Gli studi nutrizionali hanno focalizzato l'interesse su diete ristrette (a basso contenuto di ac. grassi saturi) o sulla supplementazione di PUFA omega-3 o sulla loro combinazione; alcuni hanno valutato un singolo supplemento come vitamina D, olio di pesce o ac. lipoico. I risultati emersi non sono conclusivi e spesso sono in contraddizione. A favore di un effetto positivo sulle SM sono la supplementazione di acido linoleico all'esordio di malattia (benefici sia sulle ricadute che sulla disabilità), olio di pesce e vitamine, l'aggiunta alla dieta di olio di semi di canapa (circa 55% di ac. linoleico, 20% di ac. α -linolenico) e olio di enotera (circa 75% di ac. linoleico e 10% di ac. γ -linolenico) ⁽¹²⁾. In uno studio la supplementazione di EPA e DHA era associata ad una dieta povera in carni e ricca in omega-6: ha evidenziato una significativa riduzione di citochine pro-infiammatorie, prostaglandine E2 e leucotrieni B4 nei pazienti trattati per 6 mesi rispetto a controlli volontari sani. In uno studio australiano è stato valutato l'introito di acidi grassi nei 12 mesi precedenti la diagnosi: un maggiore consumo di soli PUFA omega-3 si associava ad un minore rischio ⁽¹³⁾.



Altri lavori hanno evidenziato una riduzione degli acidi grassi a catena più lunga presupponendo un difetto di allungamento, acidi grassi non ridotti invece nelle forme lieve ed inattive di malattia. Di contro altre evidenze non ne confermano risultati significativi sulle ricadute, sebbene un *trend* favorevole sia stato osservato su parametri quali progressione, frequenza, durata e severità delle ricadute. Uno studio in doppio cieco non ha evidenziato alcun effetto del malassorbimento lipidico tra SM e controlli ⁽¹⁴⁾.

Una metanalisi Cochrane sugli studi disponibili ha confermato la mancanza di risultati inequivocabili: vi sono evidenze di una qualche azione protettiva degli omega-3 con la tendenza a ridurre la frequenza delle ricadute, senza tuttavia raggiungere significativi risultati sulla progressione ⁽¹⁵⁾.

Un possibile ruolo della vit. D nella SM emerge dall'osservazione che le aree geografiche a maggiore esposizione al sole sono a prevalenza più bassa, e viceversa.

È noto che oltre all'azione sull'omeostasi del calcio, la vit. D ha importanti funzioni immunoregatorie. Gran parte dei pazienti con SM presenta delle variazioni stagionali dei livelli sierici di vit. D e questi hanno una correlazione inversa con il rischio di ricadute ⁽¹⁶⁾. Studi sulla EAE suggeriscono un effetto protettivo della vit. D sulle malattie autoimmuni, tuttavia i risultati della supplementazione sono non conclusivi: positivi ⁽¹⁷⁾ o non significativi ⁽¹⁸⁾. Una dieta ricca di fibre è consigliata per la prevenzione di numerose malattie. L'intestino è strettamente collegato al SNC attraverso connessioni nervose (sistema nervoso autonomo, plesso mioenterico), produzione di neurotrasmettitori, sistema immunitario e sostanze prodotte dai processi metabolici dei microrganismi intestinali.

La flora batterica intestinale o microbiota è rappresentata da miliardi di microrganismi che popolano le superfici del tubo digerente in uno stato di simbiosi, con reciproco van-

taggio. La mucosa intestinale rappresenta un'ampia superficie di contatto tra l'organismo e l'ambiente esterno, fornendo uno stimolo continuo per il sistema immunitario e influenzandone le risposte specifiche: in pratica il sistema immunitario dell'uomo viene "educato" a livello intestinale e, di conseguenza, qualsiasi variazione che alteri l'immunità a livello intestinale è in grado di influenzare la funzione di organi e tessuti anche lontani.

Molti Autori riportano i benefici ipotizzati da alcune diete alla capacità del microbiota di produrre acidi grassi a catena corta (SCFA) come il butirrato, sostanza in grado di modulare la permeabilità della barriera ematoencefalica e la produzione di citochine. Una dieta ricca di fibre aumenta la produzione intestinale di butirrato.

Studi effettuati sulla EAE, evidenziano che il microbiota può influenzare l'autoimmunità nel SNC ⁽¹⁹⁾. Nei pazienti affetti da SM è stata riscontrata disbiosi (alterato equilibrio microbico intestinale), che ha portato gli Autori ad ipotizzarne un possibile ruolo patogenetico ⁽²⁰⁾.

Infine, un regime dietetico equilibrato migliora lo stato di salute con impatto positivo sulla qualità di vita e sulla percezione di benessere.

Sulla base di queste considerazioni, molte diete sono state proposte come trattamento capace di modificare il decorso della malattia; alcune, quelle più note, sono ancora seguite (ad es. le diete Kousmine e di Swank) altre, come la dieta priva di glutine, la dieta priva di allergeni, la dieta con dosi elevate di acido ascorbico, non hanno mostrato alcun impatto sul decorso della SM e sono quindi poco utilizzate. Va ribadito che gran parte di questi regimi dietetici hanno grosse restrizioni e possono essere causa di squilibri nutrizionali ■

Bibliografia

1. Wu H, Zhao M, Yoshimura A, et al. Critical link between epigenetics and transcription factors in the induction of autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50(3):333-44.
2. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148573.
3. Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol*. 1995;142(7):733-7.
4. Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, et al. Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:53-65.
5. Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J*. 2000;19(8):1784-93.
6. Das UN. Beneficial effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the management of systemic lupus erythematosus and its relationship to the cytokine network. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994; 51(3):207-13.
7. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):397-413.
8. Schreibelt G, Musters RJ, Reijerkerk A, et al. Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J Immunol* 2006;177(4):2630-7.
9. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes*. 2014;5(2):89-96.
10. Gong X, Xie Z, Zuo H. In vivo insulin deficiency as a potential etiology for demyelinating disease. *Med Hypotheses*. 2008;71(3):399-403.
11. Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet*. 1990; 336(8706):37-9.
12. Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini SR, Ebrahimi-Mamaghani M, et al. Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. *Complement Ther Med*. 2015;23(5):652-7.
13. Hoare S, Lithander F, van der Mei I, et al; Ausimmune Investigator Group. Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: results from the Ausimmune Study. *Mult Scler*. 2016;22(7):884-92.
14. Wong EK Jr, Enomoto H, Leopold IH, et al. Intestinal absorption of dietary fat in patients with multiple sclerosis. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* (1985). 1993;16(3-4):39-42.
15. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, et al. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004192.
16. Hartl C, Obermeier V, Gerdes LA, et al. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2017;375:160-164.
17. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565-71.
18. James E, Dobson R, Kuhle J, et al. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013; 19(12):1571-9.
19. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(40):10719-24.
20. Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One* 10: e0137429, 2015.



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

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

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

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



Deficit neuropsicologici nella sclerosi multipla: l'impatto della riabilitazione cognitiva

Federica Pinardi

Centro UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla IRCCS
"Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna" (ISNB), Ospedale Bellaria

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica, infiammatoria e degenerativa, del sistema nervoso centrale. È la patologia neurologica non traumatica più comune dell'età giovane-adulta.

Nel 40-70% dei pazienti sono presenti deficit cognitivi che possono coinvolgere la velocità di elaborazione delle informazioni, la concentrazione, la memoria verbale e visuo-spaziale a breve e lungo termine, l'attenzione, le funzioni esecutive, la fluenza verbale semantica e fonemica, le capacità di *problem solving*, con grado di severità e profilo variabili, e conseguenti ripercussioni sulla vita privata e sui rapporti sociali. Entro il primo anno dall'esordio, il 20-30% dei pazienti presenta già *deficit* neuropsicologici. Lo sviluppo di una demenza severa è meno frequente. Sebbene già osservati nel XIX Secolo da Charcot, le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e la rilevanza sociale dei *deficit* cognitivi non sono state adeguatamente valutate dalla comunità neurologica per più di un secolo.

Lo studio multicentrico realizzato da Weinstock-Guttman *et al.* 2011 ⁽¹⁾ ha evidenziato prestazioni cognitive significativamente inferiori ai test della Batteria Neuropsicologica Ripetibile Breve (BRB-N, *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test*), rispetto ai controlli, nelle sindromi radiologicamente isolate (RIS), nelle sindromi clinicamente isolate (CIS) e in tutti i decorsi di SM clinicamente definita, inclusi i quadri clinici ad esordio pediatrico, in cui l'evoluzione appare relativamente rapida. Più frequente è l'associazione con una malattia ad alto grado di attività.

La BRB-N permette una valutazione accurata del deficit neuropsicologico, con una sensibilità del 71% e una specificità del 94% ⁽²⁾.

Lo studio TuSCIMS ha dimostrato la presenza di deficit cognitivi nel 30,6% dei pazienti con SM-RR all'esordio ed un aggravamento nel 29,3% dopo 3 anni, rispetto alla progressione della disabilità motoria osservata nel 6%, risultando un fattore prognostico sfavorevole ⁽³⁾.

Entro 7 anni dall'esordio, si è osservato un decadimento della memoria nel 50% dei pazienti e della velocità di elaborazione delle informazioni nel 22,7%. Entro 10 anni, il 46% dei pazienti cognitivamente integri all'esordio diviene deficitario.

Il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) è risultato il test neuropsicologico più sensibile nella rilevazione del deterioramento nel tempo ⁽³⁾.

Nella SM-SP, i *deficit* cognitivi sono più frequenti e severi, specie per quanto concerne la memoria, l'attenzione sostenuta, la concentrazione e la velocità di elaborazione delle informazioni.

Nella SM-PP, il dominio cognitivo più compromesso è la velocità di elaborazione delle informazioni, riscontrabile nel 75% dei pazienti.

Dagli studi che hanno analizzato le differenze tra le forme di SM-RR, SM-SP e SM-PP emerge che:

- le forme progressive sono caratterizzate da maggiori *deficit*, specie a carico della memoria verbale e della velocità di processazione delle infor-

mazioni, con peggiore rendimento della SM-SP rispetto alla SM-PP;

- la SM-RR è caratterizzata da maggiori deficit a carico della memoria visuo-spaziale;
- la SM-PP presenta un rendimento inferiore nelle prove di richiamo ritardato e nella capacità di usare il nuovo materiale appreso;
- nella SM-SP la progressione del deterioramento è più frequente, più rapida e di maggiore entità.

Quali correlazioni con i dati di RMI ed NPS, sono state segnalate:

- carico lesionale della sostanza bianca in T2;
- carico lesionale della sostanza grigia;
- grado di atrofia cerebrale corticale, atrofia centrale (dimensioni del III ventricolo) e atrofia di corpo calloso, talamo e putamen, atrofia dei caudati, atrofia degli ippocampi.

Nelle forme di SM-RR, la presenza di atrofia diffusa all'esordio e la progressione dell'atrofia centrale entro 2 anni predicono la comparsa di rallentamento dell'elaborazione delle informazioni in 7 anni. In presenza di deficit cognitivi, le forme SM-SP rispetto alle SM-PP presentano un grado di atrofia corticale fronto-temporale, dell'ipotalamo e del talamo destro maggiore. Nelle forme di SM-PP, il carico lesionale all'esordio è il migliore parametro di RMI predittivo dell'evoluzione del quadro cognitivo entro 5 anni. In riferimento al genere, la comparsa precoce di atrofia della sostanza grigia correla con un rischio di evoluzione di deficit cognitivo maggiore per gli uomini rispetto alle donne. Il riscontro di deficit neuropsicologici all'esordio è indice di progressione della malattia⁽⁴⁾. L'assenza di una stretta correlazione tra severità dei deficit cognitivi e i parametri di RMI suggeriscono l'intervento di meccanismi di riorganizzazione

dell'attività neuronale (neuroplasticità), volti a limitare i deficit o a mantenere un rendimento normale⁽⁵⁾.

I meccanismi di neuroplasticità trovano luogo a livello cellulare (comparsa di nuovi canali del sodio negli assoni demielinizzati) e a livello di sistema (cambiamenti nell'organizzazione funzionale della corteccia cerebrale⁽⁵⁾). Nei pazienti cognitivamente preservati si osserva sia un incremento del reclutamento delle aree normalmente attivate, sia l'attivazione della regione corrispondente controlaterale, mentre nei pazienti con deficit cognitivo conclamato si osserva una riduzione del reclutamento, rispetto ai controlli. Durante l'esecuzione del PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), è stato evidenziato un cambiamento del reclutamento corticale, sia nelle CIS che nella SM.

Nella SM rispetto ai controlli, aumenta l'attivazione di corteccia prefrontale dorsolaterale bilateralmente, cingolo posteriore, giro temporale superiore e polo temporale dx, giro temporale superiore sinistro, uncus sinistro e cervelletto destro. Si riduce l'attivazione del giro temporale superiore e medio sx, area motoria supplementare e lobulo parietale inferiore dx, precuneo dx, lobulo parietale superiore sx, giro precentrale dx e giro trasverso dx.

Studi di fMRI durante l'esecuzione del PASAT, nei pazienti con SM all'esordio, hanno documentato una maggiore attivazione del giro frontale inferiore bilateralmente del circuito corteccia del cingolo anteriore-giro frontale medio dx. Smith *et al.*, valutando mediante fMRI pazienti con SM che lamentavano deficit cognitivi, hanno identificato un aumento dell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale bilaterale, del cingolo posteriore, del giro temporale superiore dx e sx, del polo tempora-

le dx, dell'uncus sinistro, del cervelletto dx e una ridotta attivazione del giro temporale superiore e medio sx, dell'area motoria supplementare dx, del lobulo parietale inferiore dx.

Nelle forme SM-RR, il *network* neuronale attivo in condizioni di riposo (DMN) trova una minore attivazione al centro della corteccia del cingolo posteriore e maggiore alla periferia⁽⁷⁾. Tali modificazioni sono più evidenti nei pazienti cognitivamente integri rispetto a quelli compromessi, e correlano con l'atrofia regionale⁽⁷⁾.

Questi dati suggeriscono un adattamento funzionale, con un aumento del reclutamento delle regioni cognitive di controllo, prima che il declino cognitivo divenga clinico. Quando tale reclutamento non è più possibile compaiono i deficit NPS⁽⁸⁾.

I fattori che influenzano le abilità cognitive sono numerosi:

- **anatomici e funzionali:** carico lesionale della sostanza bianca e grigia, atrofia corticale, coinvolgimento della sostanza bianca e grigia apparentemente normali, disconnessione lesionale delle aree associative, deafferentazione sensoriale;
- **la fatica:** maggiori ripercussioni su allerta, attenzione e velocità;
- **la depressione:** prevalente alterazione della velocità di elaborazione dei dati e della *working memory*;
- **l'ansia, il decorso, il sesso,** la comorbidità con patologie psichiatriche, lo stile di vita;
- **la riserva cognitiva:** definita dall'arricchimento intellettuale, quale fattore protettivo in tutti i decorsi di SM. Il *network* coinvolge la parte anteriore e posteriore della corteccia del cingolo;
- **la presenza di epilessia:** correlata ad un declino cognitivo maggiore e ad un interessamento corticale più severo e rapidamente evolutivo;



- **la temperatura;**
- **l'essere in ricaduta;**
- **l'uso di cannabinoidi**, correlato ad una maggiore compromissione della velocità di processazione delle informazioni, della memoria di lavoro, delle funzioni esecutive e visuo-spaziali.

Che cosa costituisca un cambiamento clinicamente rilevante, come monitorare al meglio la funzione cognitiva, quali trattamenti applicare, sono problemi sui quali non vi è consenso.

In letteratura ci sono dati che correlano un possibile beneficio sul piano cognitivo, inteso come miglioramento del punteggio ottenuto ai test neuropsicologici, tratto dalle terapie di decorso in particolare IFN β -1a, copolimero, natalizumab ed alemtuzumab. Inefficaci sono risultati il mitoxantrene, il donepezil, la memantina, lo ginkgo-biloba. La rivastigmina ha mostrato un effetto positivo sulla fatica cognitiva.

Parte integrante della terapia della SM è la riabilitazione motoria e cognitiva. Wade nel 1992 definì la riabilitazione “un processo educativo di

problem-solving volto a ridurre l'imPAIRment (disabilità) e a migliorare la partecipazione (handicap)”. In particolare, la riabilitazione neuropsicologica ha come obiettivi la riduzione del deficit cognitivo e dei suoi effetti negativi, supportare la consapevolezza e le abilità dei pazienti nella vita quotidiana. L'approccio riabilitativo multidisciplinare, inclusivo del percorso neuropsicologico, si è dimostrato capace di migliorare l'esperienza delle persone con SM in termini di attività e partecipazione.

Rosti-Otajärvi e Hämäläinen eseguirono una *review* nel 2011 ⁽⁹⁾ al fine di valutare gli effetti della riabilitazione neuropsicologica. Furono considerati solo gli studi randomizzati e quasi randomizzati-controllati, con inclusione di 14 studi (22 studi esclusi), 770 pazienti con SM e 20 controlli, età media 44,8 anni (38,9-60 aa.), 68% donne, 331 pazienti con decorso RR, EDSS medio 3,5 (2,5-5,6), durata media di malattia 11,1 anni (4,9-17,5 aa.). I domini cognitivi stimolati sono stati:

- **memoria:** memorizzazione e richiamo di una lista di parole, di figure, di

percorsi, numeri e storie;

- **attenzione:** identificazione di elementi in testi e figure, labirinti, ricerca di figure e monitoraggio della distrazione in simulazioni di guida;
- **funzioni visuo-spaziali** → mosaici, esercizi di navigazione;
- **funzioni esecutive** → organizzazione, pianificazione, soluzione di problemi in simulazioni realistiche.

Sono state applicate le seguenti tecniche di riabilitazione:

- *training* computerizzato (Gripsgymnastik/Brain-Gym, Vilat-G, Reha-Com, BrainStim) al domicilio o in ospedale ± esercizi al domicilio;
- *training* cognitivo non computerizzato in ospedale ± esercizi al domicilio;
- *training* cognitivo ± acquisizione di strategie di compenso esterne ed interne, per la memoria;
- intervento cognitivo-comportamentale e uso del *notebook* (in 2 studi).

La riabilitazione ha previsto la stimolazione di un solo dominio, più frequentemente la memoria, nel 50% dei casi.

Numero medio di sedute: 19 (8-36); durata media di ogni incontro: 48 minuti (25 minuti-1,5 ore). Frequenza settimanale media: 3 (1-5); durata media del percorso 8,2 settimane (4 settimane-4 mesi). Monitoraggio clinico o immediato o a 1 anno dal termine del trattamento con test neuropsicologici ± questionari auto-compilati o compilati dal *caregiver*.

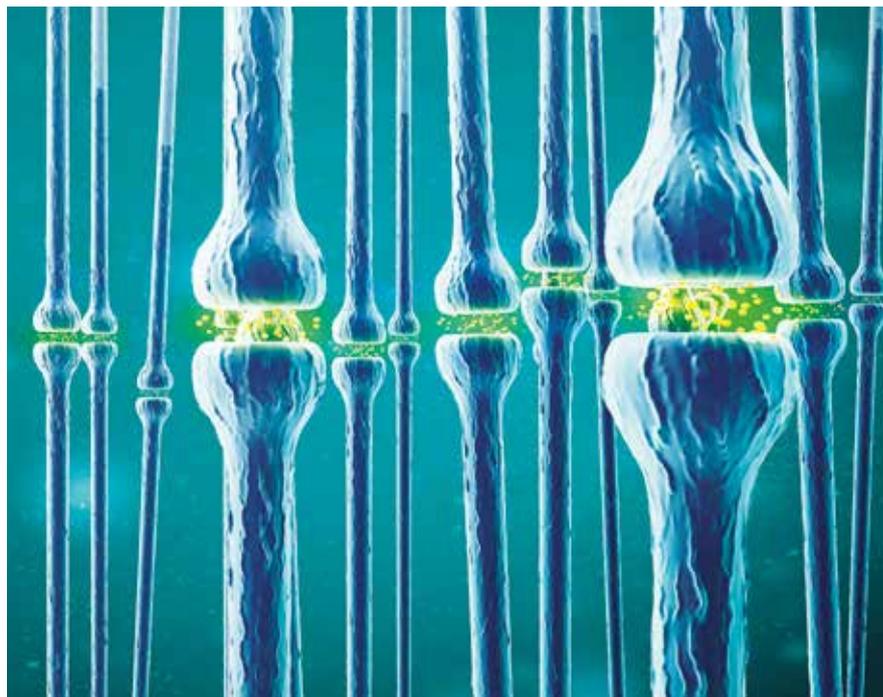
Dai dati è emerso un miglioramento della memoria (*span*), della memoria di lavoro e visuo-spaziale a breve termine. Gli effetti positivi sono osservabili in 12 studi; basso il livello di evidenza. Da sottolineare l'eterogeneità degli studi inclusi.

Brissart *et al.* ⁽¹⁰⁾ hanno testato la validità della riabilitazione neuropsicologica mediante l'uso di un programma

computerizzato confrontato con i controlli. Rispetto alla valutazione NPS iniziale, il gruppo trattato ha mostrato un miglioramento della memoria verbale (richiamo e apprendimento), della memoria visiva (richiamo ritardato), della *working memory*, della fluenza verbale e del linguaggio. Rispetto al gruppo di controllo hanno segnalato un miglioramento della memoria visiva e verbale e delle fluenze. da Nair *et al.*, nel 2016, eseguirono una *review*⁽¹¹⁾, con lo scopo di valutare gli effetti della riabilitazione di un unico dominio, la memoria, alla luce dei benefici riportati da singoli casi e da studi non controllati. Furono considerati solo gli studi randomizzati e quasi randomizzati-controllati, con inclusione di 8 studi (16 studi esclusi), 521 persone reclutate (pazienti e controlli), decorso RR, SP e PP, 47% donne, 70% uomini, età 40-47 anni, scolarità 5-15 anni, grado di *deficit* cognitivo variabile da lieve a severo. Il trattamento è stato realizzato o con sedute singole o di gruppo, della durata da 30 minuti a 1,5 ore, frequenza settimanale 2-3, prevedendo il *training* cognitivo computerizzato o non computerizzato \pm acquisizione di strategie di compenso esterne ed interne. Il monitoraggio clinico è avvenuto mediante una misurazione soggettiva (3 studi), oggettiva (6 studi) della memoria, della depressione (6 studi), delle ADL (3 studi) e della qualità della vita (3 studi).

Da questi dati non sono emerse evidenze a favore della riabilitazione; da considerare i limiti metodologici. Gli Autori conclusero che questi dati non erano definitivi, ma indicavano la necessità di ulteriori indagini.

Ad oggi non vi sono dati riferiti ai pazienti pediatrici. I dati di MRI e fMRI dopo riabilitazione cognitiva documentano una variazione del grado



di attivazione dei *network* corticali a fronte di caratteristiche anatomiche invariate. Lo studio di Filippi *et al.*⁽¹²⁾ dopo riabilitazione cognitiva focalizzata sull'attenzione, velocità di elaborazione dei dati e funzioni esecutive, nelle forme di SM-RR, ha documentato che:

- **le caratteristiche anatomiche strutturali rimangono invariate:** il volume della sostanza grigia e bianca, il carico lesionale in T2 e le caratteristiche della sostanza bianca apparentemente normale;

- **le caratteristiche anatomiche funzionali si modificano:** aumento dell'attivazione della corteccia del cingolo anteriore e posteriore (PCC) e/o del precuneo e della corteccia prefrontale dorsolaterale (PFC) bilateralmente e del lobo parietale inferiore; aumento del reclutamento della PFC dorsolaterale bilateralmente, durante l'esecuzione dello *stroop*.

Lo studio di Parisi *et al.*⁽¹³⁾ successivo ad un ciclo di 12 sedute di riabilitazione cognitiva computerizzata, focalizzata sull'attenzione, la processazione delle informazioni e le funzioni ese-

cutive, ha mostrato che:

- l'attività della corteccia del cingolo anteriore è correlata a quella del giro frontale superiore, medio e inferiore bilateralmente, dei gangli della base, della corteccia del cingolo posteriore, del cervelletto, del precuneo, del giro temporale medio e del lobulo parietale inferiore; inoltre, ha una funzione plurivalente, motoria, viscerale, endocrina e cognitiva (attenzione, memoria di lavoro, funzioni esecutive, motivazione, valutazione dell'errore, emozionale);
- dopo la riabilitazione cognitiva aumenta il grado di attività fra corteccia del cingolo anteriore e giro frontale medio dx, lobo parietale inferiore dx, mostrando una stretta correlazione con il miglioramento ottenuto al PASAT;
- nel gruppo di controllo si riduce il grado di attività fra corteccia del cingolo anteriore e cervelletto dx, giro temporale inferiore dx.

Un possibile meccanismo d'azione della stimolazione cognitiva è l'aumento del reclutamento dei *network* corticali. Leavitt *et al.*⁽¹⁴⁾ hanno ana-

lizzato le caratteristiche funzionali dopo un ciclo di 10 sedute di riabilitazione della memoria (1 seduta di 45-60 minuti, 2 volte alla settimana) con tecnica di apprendimento di una storia, in 6 pazienti con SM-RR e 1 paziente con SM-RP.

Dai dati sono emersi un aumento del grado di attività tra:

- ippocampo sx e insula sx-dx, giro paraippocampale dx, giro precentrale, giro post-centrale;
- corteccia del cingolo posteriore e talamo dx-sx, lobulo semilunare inferiore dx del cervelletto;
- ippocampo dx e giro precentrale, giro frontale medio, giro del cingolo sx.

Lo studio di Sastre-Garriga *et al.* ⁽¹⁵⁾, dopo riabilitazione cognitiva con esercizi computerizzati e non (simulazione di situazioni della vita quotidiana), finalizzata alla velocità di processa-

zione delle informazioni, attenzione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio (sedute di 1 ora alla settimana, per 5 settimane), in 15 pazienti con SM, ha documentato un aumento dell'attivazione del lobo cerebellare dx e sx (declive e culmen), dell'uvula dx e del tronco dell'encefalo. Le modificazioni funzionali cerebellari sono state correlate dagli Autori alle sue funzioni cognitive, definite di tipo *frontal-like*, poiché relative alle funzioni esecutive e visuo-spaziali, al ragionamento astratto, alla *working memory*, alla fluenza verbale e all'attenzione. Alcuni Autori propongono una lateralità cerebellare destra per le funzioni esecutive e l'attenzione, sinistra per le funzioni visuo-spaziali; altri, una lateralizzazione delle funzioni visuo-spaziali e del linguaggio, controlaterale a quella cerebrale. Rosti-Otajärvi e Hämäläinen,

nel 2014 ⁽¹⁶⁾ evidenziarono un miglioramento della memoria e dell'attenzione, ma con un basso livello di evidenza; importante il limite metodologico dello studio, dettato dall'eterogeneità degli studi, quindi da una difficile comparazione degli stessi. I dati furono stati ricavati dall'analisi di 20 studi, randomizzati-controllati e quasi randomizzati, su 966 pazienti e 20 controlli sani, 70% donne. Amatya *et al.* nel 2019 confermano questo dato ⁽¹⁷⁾.

Conclusioni

I *deficit* neuropsicologici nella sclerosi multipla sono un dato frequente ed invalidante. Ad oggi non ci sono terapie capaci di fare regredire un difetto neuropsicologico conclamato, mentre l'approccio riabilitativo appare utile, anche se non sussistono forti dati di evidenza ■

Bibliografia

1. W1. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol.* 2012;259(5):898-905.
2. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, et al. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY, US: Oxford University Press, 2004.
3. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al.; TuSCIMS Study Group. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010;16(12):1474-82.
4. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler.* 2012;18(2):210-8.
5. Caramia F, Tinelli E, Francia A, Pozzilli C. Cognitive deficit in multiple sclerosis: a review of functional MRI studies. *Neurol Sci.* 2010;31(Suppl 2):S239-43.
6. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(23):2121-8.
7. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(4):411-22.
8. Penner IK, Rausch M, Kappos L, et al. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attentional tasks. *J Neurol.* 2003;250(4):461-72.
9. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD009131.
10. Brissart H, Leroy M, Morele E, et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurocase.* 2013;19(6):553-65.
11. das Nair R, Ferguson H, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008754.
12. Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, et al. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures—an explorative study. *Radiology.* 2012; 262(3): 932-40.
13. Parisi L, Rocca MA, Valsasina P, et al. Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(3):387-93.
14. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, et al. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(3): 394-402.
15. Sastre-Garriga J, Alonso J, Renom M, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(4):457-67.
16. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD009131.
17. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1: CD012732.

Attività fisica e sclerosi multipla... ascesa al Monte Ventoso

Kristian Perrone Fodaro

Centro Sclerosi Multipla - AUO S. Giovanni Battista - Molinette, Torino



*Ebbi finalmente l'impulso
di realizzare ciò che
mi ripromettevo ogni giorno
L'ascesa al Monte Ventoso*

Francesco Petrarca

Negli ultimi due decenni si è osservata nel mondo della sclerosi multipla (SM) una crescita di opportunità terapeutiche che hanno modificato, ma sarebbe meglio dire rivoluzionato, lo scenario clinico-terapeutico.

Si è osservata la crescita di una nuova cultura nei confronti della patologia e del concetto di salute, a partire dai grandi progressi fatti nel rapporto sclerosi multipla e gravidanza. I bisogni e le aspettative sono giustamente più elevati ed occupano sempre più tempo nel colloquio tra medico e paziente durante la visita.

Tra queste una delle più frequenti è la richiesta di riuscire a svolgere una regolare attività sportiva.

Oggi la letteratura non solo ci conforta sulla sicurezza dell'attività fisica e sportiva nei pazienti con SM, ma ci

incoraggia a consigliarla come vera e propria cura non farmacologica.

In una metanalisi di Casey *et al.* ⁽¹⁾ dove sono stati analizzati 32 lavori, 2 RCTs (*Randomized Control Trials*) e 30 studi di coorte, per un totale di 3.762 persone con sclerosi multipla (PwMS, *Person with Multiple Sclerosis*), si evince che le PwMS sono fisicamente meno attive della popolazione generale. Infatti dalla metanalisi risulta che le PwMS non solo dedicano al giorno meno minuti di attività fisica moderata-intensa, ma compiono anche un minor numero di passi nelle 24 ore. Gli Autori concludono che è necessario incrementare i livelli di attività fisica tra i pazienti con SM.

La letteratura ci conforta nel dire che tale incremento, oltre ad esser necessario, è fattibile e sicuro. Guillamò *et al.* ⁽²⁾ hanno sottoposto 29 persone con SM con EDSS <3 a due differenti programmi di attività fisica per 40 settimane. Un programma prevedeva un allenamento con intervalli ad alta intensità supervisionato (*face-to-face*) con associati esercizi fisici a domi-

cilio, il secondo la sola attività fisica a domicilio. Come ci si poteva facilmente aspettare, l'aderenza al trattamento a 40 settimane è stata maggiore nel primo programma (*face-to-face* + domicilio) rispetto alla sola attività domestica: 62,5% vs 45,4%. Maggiore è stata l'efficacia del primo programma di allenamento sull'incremento del picco di VO₂ (volume di ossigeno) in un esercizio di 30 secondi; a dimostrazione che un programma di allenamento ad alta intensità è fattibile ed efficace nelle PwMS. In questo studio nessun paziente ha lamentato eventi avversi; tutto ciò a conferma della sicurezza dell'esercizio fisico. In passato non era raro che il medico sconsigliasse ad un paziente con sclerosi multipla di fare attività fisica per non accentuare il sintomo della fatica, per non generare "microtraumi" oppure per non indurre una risposta di citochine infiammatorie.

In uno studio multicentrico ⁽³⁾ è stato analizzato l'effetto di un esercizio aerobico sulle citochine ed adipochine. Lo studio presentava numerosi limiti;

furono arruolati solo 35 pazienti con SM-RR e 50 controlli sani. Inoltre, i 35 pazienti erano tutte donne e 5 di loro erano state escluse poiché avevano presentato una *poussè* clinica subito dopo esser state arruolate e non avevano eseguito alcun esercizio fisico. I partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad un unico esercizio fisico aerobico (al 60-70% della frequenza cardiaca massima) e i prelievi sono eseguiti prima, subito alla fine dell'esercizio, dopo 1 ora e a 6 ore.

Sono stati misurati i livelli di IL-10, TNF α , IL-6, leptina e adiponectina. Gli Autori hanno concluso che l'esercizio fisico non induce una risposta di citochine infiammatorie.

Tale fatto è stato confermato anche in una *review*⁽⁴⁾ in cui sono stati analizzati 12 studi (20 con solo citochine, 1 con adipochine, 1 con citochine ed adipochine). Gli Autori pur riconoscendo i limiti degli studi, hanno affermato che l'esercizio fisico rappresenta una terapia adiuvante nella sclerosi multipla. Soffermandoci anche solo sugli studi degli ultimi anni, è possibile dimostrare che i pazienti con sclerosi multipla hanno benefici clinici dall'attività fisica, rispondono allo stimolo allenante e sono in grado di porsi obiettivi anche ambiziosi dal punto di vista sportivo, ovviamente con i limiti dati da una disabilità pregressa. La fatica è il più grande ostacolo all'attività fisica per i pazienti, specie se l'obiettivo sportivo è ambizioso. Infatti, alla fatica "centrale" dovuta alla patologia, si somma la fatica neuromuscolare tipica dell'esercizio fisico.

In uno studio lituano⁽⁵⁾ sono stati confrontati in persone sane ed in PwMS diversi parametri muscolari durante un esercizio di contrazione isometrica: la variazione della contrazione volontaria massima, la temperatura del muscolo, la sensazione soggettiva

dello sforzo, coefficiente di variazione e di errore dell'esercizio. I pazienti dello studio, tutti con un EDSS <4 ed un punteggio alla *Fatigue Severity Scale* >5, hanno avvertito una maggiore fatica "centrale" rispetto ai controlli sani, ma non vi sono state differenze sulla variabilità, accuratezza o la sensazione di forza del movimento. I muscoli dei pazienti con sclerosi multipla rispondono come i muscoli dei sani, indipendentemente dalla sensazione di fatica centrale.

La risposta allo stimolo allenante nei pazienti segue le stesse regole dei sani. A grandi linee si possono distinguere due tecniche di allenamento. La prima, ad alta intensità, è caratterizzata da brevi esercizi al 90% dello sforzo massimale, intervallati da riposo oppure esercizi a bassa intensità, altrimenti chiamati "ripetute". L'intensità dell'esercizio è misurabile con diverse tecniche: VO $_2$, frequenza cardiaca, Watt. La seconda metodica di allenamento prevede un esercizio continuato al 50-60% dello sforzo massimale. È dimostrato che il primo tipo di allenamento è più efficace nel migliorare la prestazione sportiva e questo avviene anche nei pazienti con sclerosi multipla⁽⁶⁾. Fisiologicamente le per-

sone con SM rispondono come i sani, potrà cambiare il livello di prestazione fisica, ma non la possibilità di rispondere ad un corretto stimolo allenante. Perciò sfruttando la naturale capacità che ha il corpo umano a rispondere allo stimolo allenante, è possibile migliorare diversi sintomi che colpiscono le PwMS. Sono diversi gli studi che confermano un miglioramento su fatica, depressione, qualità di vita ed abilità funzionali⁽⁷⁻¹²⁾, mentre sono ancora da chiarire gli effetti dell'attività fisica sulle prestazioni cognitive; alcuni studi osservano un effetto favorevole^(11,12) dell'esercizio fisico, altri studi nessuno effetto^(13,14). Ai benefici suddetti si somma l'effetto positivo sul peso corporeo. E per chi fosse in sovrappeso, Negaresh *et al.*⁽⁹⁾ hanno osservato che i miglioramenti ottenuti su fatica, depressione e parametri funzionali sono indipendenti dal peso corporeo iniziale; ragione in più per consigliare attività fisica al paziente con un BMI più alto della norma. Quanto ambizioso può essere l'obiettivo sportivo di un paziente con sclerosi multipla? A questa domanda ci viene in aiuto un interessante studio belga⁽¹⁵⁾, nel quale 23 pazienti (EDSS 1.9 \pm 1.1) e 22 controlli sani si sono sottopo-



Paesaggio lunare del "monte calvo".

sti ad un programma di allenamento per poter scalare in bicicletta il Mont Ventoux. Il Mont Ventoux, a sud del Paese transalpino, è una salita iconica del Tour de France, famosa per la sua durezza: oltre 20 km di lunghezza, con pendenza media oltre il 7,5% ed un dislivello di circa 1.600 metri. Alla difficoltà altimetrica, si somma il fatto che il ciclista deve affrontare spesso lunghi tratti esposto al sole ed al vento. Il Mont Ventoux è importante anche nella storia della letteratura italiana, quando Francesco Petrarca, il 26 aprile 1336, compì la celebre ascensione al Monte Ventoso: “La mole del monte, infatti, tutta sassi, è assai scoscesa e quasi inaccessibile, ma ben disse il poeta che «l’ostinata fatica vince ogni cosa»” (L’ascensione al Monte Ventoso, Francesco Petrarca). E ostinati sono stati i 55 soggetti dello studio belga, che si sono sottoposti a 6 mesi di allenamento con esercizi ad alta inten-



Seguendo le tracce del Tour de France.

sità. Entrambi i gruppi (persone sane e PwMS) senza differenze significative hanno avuto un incremento del loro VO₂ max, carico di lavoro, tempo di esaurimento, frequenza cardiaca di recupero e picco di lattato, ed una diminuzione del peso corporeo e del BMI. Soprattutto, 21 pazienti su 23 so-

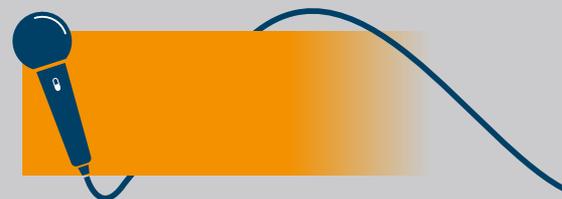
no riusciti a scalare il terribile Mont Ventoux! In conclusione, i pazienti con SM, generalmente meno attivi, devono essere incoraggiati a svolgere attività fisica, considerabile una vera e propria terapia non-farmacologica sicura ed efficace, associabile ad altre terapie ■

Bibliografia

- Casey B, Coote S, Galvin R, Donnelly A. Objective physical activity levels in people with multiple sclerosis: meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;28(9):1960-9.
- Guillamó E, Cobo-Calvo Á, Oviedo GR, et al. feasibility and effects of structured physical exercise interventions in adults with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *J Sports Sci Med*. 2018;17(3):426-36.
- Majdinasab N, Motl RW, Mokhtarzade M, et al. Acute responses of cytokines and adipokines to aerobic exercise in relapsing vs. remitting women with multiple sclerosis. *Complement Ther Clin Pract*. 2018;31:295-301.
- Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:91-100.
- Kyguolienė L, Skurvydas A, Eimantas N, et al. The effect of three different strategies based on motor task performance on neuromuscular fatigue in healthy men and men with multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(3). pii: E33.
- Hubbard EA, Motl RW, Fernhall B. Acute high-intensity interval exercise in multiple sclerosis with mobility disability. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(5):858-67.
- Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:199-212.
- Coulter EH, Bond S, Dalgas U, Paul L. The effectiveness of interventions targeting physical activity and/or sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2018;1-19.
- Negaresh R, Motl R, Mokhtarzade M et al. Effect of short-term interval exercise training on fatigue, depression, and fitness in normal weight vs. overweight person with multiple sclerosis. *Explore (NY)*. 2019;15(2):134-41.
- Steimer J, Weissert R. Effects of sport climbing on multiple sclerosis. *Front Physiol*. 2017;8:1021.
- Barry A, Cronin O, Ryan AM, et al. Impact of short-term cycle ergometer training on quality of life, cognition and depressive symptomatology in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurol Sci*. 2018;39(3):461-9.
- Dalgas U. Exercise therapy in multiple sclerosis and its effects on function and the brain. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):35-40.
- Baquet L, Hasselmann H, Patra S, et al. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *PeerJ*. 2018;6:e6037.
- Langeskov-Christensen M, Eskildsen S, Stenager E, et al. Aerobic capacity is not associated with most cognitive domains in patients with multiple sclerosis—a cross-sectional investigation. *J Clin Med*. 2018;7(9). pii: E272.
- Keytsman C, Van Noten P, Spaas J, et al. Periodized home-based training: a new strategy to improve high intensity exercise therapy adherence in mildly affected patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:91-7.

L'intervista a...

Dott. Antonello Giordano
 Responsabile del Centro SM dell'UOC di Neurologia,
 P.O. "R. Guzzardi" di Vittoria (RG)



Quando nasce il Vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Da anni l'UOC di Neurologia del P.O. "Riccardo Guzzardi" di Vittoria (RG) si occupa della gestione e del trattamento dei pazienti affetti da sclerosi multipla; nel 2016 la Regione Sicilia ha individuato la Neurologia Provinciale del P.O. "R. Guzzardi" di Vittoria come *Centro Spoke* di riferimento provinciale della sclerosi multipla. Dapprima autorizzato alla prescrizione solamente dei farmaci di I linea, l'assessorato Regionale della Salute - Dipartimento Pianificazione Strategica - con D.D.G. n.626/2019 ha riconosciuto l'UOC di Neurologia del P.O. "R. Guzzardi" quale Centro abilitato alla formulazione della diagnosi, cura e alla prescrizione dei medicinali di II linea per il trattamento della sclerosi multipla. Negli ultimi anni, ed in particolare dopo il 2016, il nostro Centro ha avuto un progressivo incremento di pazienti afferenti, che ora sono oltre i 150.

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

Il Centro possiede due medici neurologi specialisti in malattie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale, due infermiere professionali ed una psicologa dedicate alla gestione dei pazienti che afferiscono al Centro. La gestione del paziente affetto da sclerosi multipla è prevalentemente in *Day Service* e solo se strettamente necessario si ricor-

re al ricovero ordinario. Esiste un ambulatorio dedicato alla sclerosi multipla con agenda CUP. L'attività ordinaria si svolge dal lunedì al venerdì; il sabato e i giorni festivi, le persone possono offrire al nostro Reparto di Neurologia, dove è presente un medico specialista neurologo h24.

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



Ingresso del Centro SM dell'UOC Neurologia del P.O. "R. Guzzardi" di Vittoria (Ragusa).

Il nostro Centro è all'interno di un Presidio Ospedaliero, in cui sono presenti specialisti di altre branche (cardiologi, oculisti, fisiatri, ematologi, otorinolaringoiatri, etc.); consulenti esterni, come ad esempio urologi e dermatologi, sono comunque facilmente accessibili. All'interno del Presidio Ospedaliero possiamo contare su un Servizio di Risonanza Magnetica, ed uno di Rianimazione. All'interno dell'UOC di Neurologia esiste un Ambulatorio di Neurofisiologia che permette di effettuare tutti gli esami specifici.

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

Tenendo in considerazione la recente abilitazione alla prescrizione di farmaci di II linea, il Centro sta incrementando costantemente il numero dei pazienti seguiti. Attualmente i pazienti seguiti presso il nostro Centro sono circa 150, di cui 120 in trattamento cronico con farmaci immunomodulanti/immunosoppressori e quindi prevalentemente con forme recidivanti-remittenti di malattia.

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

Il nostro Centro SM è in grado di offrire qualsiasi trattamento di prima o seconda linea attualmente prescrivibile; per opzioni terapeutiche come il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hema-



Viola Frasca (psicologa) e Carmela Leone (neurologa).

topoietic Stem Cell Transplantation), indicato per casi molto gravi di sclerosi multipla, ci si affida a Centri dedicati. In un'ottica terapeutica olistica, e considerando il frequente prevalere di disturbi ansioso-depressivi nella malattia, o semplicemente gli aspetti di disagio psicologico che possono verificarsi in qualsiasi fase della malattia, abbiamo a disposizione un servizio di supporto psicologico per i nostri pazienti.

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

La disabilità, sia motoria che cognitiva, è una delle principali insidie di questa malattia e riteniamo che essa vada prevenuta/posticipata nel migliore dei modi possibili, tramite un'ottimale gestione clinica del paziente. Quest'ultima si basa sia sull'adeguata prescrizione dei trattamenti farmacologici, sia sul corretto coinvolgimento del

paziente, che dovrebbe essere ben educato alla malattia e alle sue conseguenze, e stimolato ad un'attività fisica generale ed adattata preferibilmente continuativa. Se da un lato, la riabilitazione intensiva è un servizio facilmente accessibile in acuto, più complesso e talora critico è l'accesso al territorio per una riabilitazione continuativa; nel territorio provinciale insistono strutture convenzionate (Centro Siciliano di Riabilitazione, Centro Neuromotulesi), in cui i pazienti possono accedere per un percorso riabilitativo estensivo/continuativo o ciclico.

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)?

Negli ultimi dieci anni c'è stato uno sviluppo esponenziale di

farmaci veramente efficaci per il trattamento delle forme recidivanti di malattia, con il raggiungimento di risultati straordinari sulle ricadute (sia cliniche che radiologiche) e sulla disabilità. L'introduzione in commercio di farmaci non solo efficaci, ma anche maneggevoli e sicuri, insieme alla disponibilità di trattamenti immunomodulanti somministrabili per os, ha sicuramente permesso il miglioramento della qualità della vita dei pazienti con sclerosi multipla. Nei prossimi anni, grazie alla continua ricerca di base e clinica, sarà possibile avere a disposizione nella pratica clinica *markers* biologici della componente neurodegenerativa della malattia (danno assonale e atrofia corticale) che sembra essere responsabile della progressione di disabilità e dei disturbi cognitivi tipici di questa malattia. Nel prossimo futuro ci aspettiamo farmaci che possano

intervenire più specificatamente sulla neurodegenerazione e favorire la rimielinizzazione, con maggiori possibilità di trattamento delle forme progressive di malattia, ambiti attualmente con scarse possibilità terapeutiche. Personalmente, mi aspetto che la ricerca si focalizzi anche sull'individuazione di *markers* biologici che possano predire, e quindi evitare, l'insorgenza di eventi avversi particolarmente seri correlati a determinati farmaci, in modo da garantire un'ulteriore personalizzazione del trattamento.

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

Attualmente, vista la recentissima abilitazione alla somministrazione di farmaci di II linea, non siamo ancora inseriti all'interno di *trials* clinici specifici; siamo tuttavia all'interno

del Progetto Registro Italiano Sclerosi Multipla, coordinato dall'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano.

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

Il nostro obiettivo principale è quello di riportare in provincia tutti quei pazienti affetti da sclerosi multipla che sono seguiti altrove, riducendo al minimo il disagio per il paziente stesso. Stiamo lavorando per ottenere altro personale da impiegare nel Centro, migliorando di fatto l'offerta. Nel prossimo futuro, prevediamo di ottenere un'agenda mensile di risonanza magnetica dedicata ai nostri pazienti e di allargare il *team* multidisciplinare di figure professionali (ginecologi, urologi, sessuologi, fisioterapisti, logopedisti, etc.) con competenze specifiche nella sclerosi multipla ■



Equipe del Centro SM dell'UOC Neurologia del P.O "R. Guzzardi" di Vittoria (Ragusa). Da sinistra: suor Maddalena (infermiera), Carmela Leone (neurologa), Angela Vincenzino (caposala), Antonello Giordano (neurologo, Responsabile del Centro SM), Marta Biondo (infermiera), Michele Latino (infermiere), Luigi Sambucaro (tecnico di Neurofisiopatologia).

Highlights dal 50° Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Bologna, 12-15 ottobre 2019

a cura della Redazione



Sclerosi multipla: riscriviamo insieme il futuro in collaborazione con Merck Serono

Nell'ambito del 50° Congresso della SIN si è svolto un interessante e partecipato Simposio, organizzato in collaborazione con Merck Serono e moderato dalla Prof.ssa Trojano (Bari) e dal Prof. Filippi (Milano), che ha fatto il punto sul ruolo attuale e le importanti opportunità terapeutiche ancora offerte da

un farmaco "storico" come l'interferone beta-1a per via sottocutanea (IFN β -1a sc) e sulle nuove e, per molti aspetti, rivoluzionarie prospettive aperte da cladribina (CLAD), di cui una mole crescente di evidenze, anche di *real life*, confermano efficacia e sicurezza. Come ben sintetizzato nel titolo

del Simposio, i due farmaci sono co-protagonisti, insieme con la più generale evoluzione delle conoscenze sulla fisiopatologia della malattia e la costante ricerca e sintesi di nuovi principi attivi, di un *work in progress* di "riscrittura" della complessa gestione personalizzata della sclerosi multipla (SM).

SIMPOSIO, 13 ottobre 2019 - *Claudio Gasperini* (Roma)

IFN β -1a sc a 360°: quando e perché nella definizione dell'algoritmo terapeutico

All'esordio della malattia, la stratificazione prognostica del paziente (alto/basso rischio) è ovviamente il primo, fondamentale e impegnativo *step* del processo decisionale terapeutico. La scelta è guidata da "classici" e più recenti parametri clinici (punteggio alla scala EDSS di disabilità, recidive), di RM (carico lesionale), di laboratorio (in particolare, l'esame del *liquor*)

e anagrafici/demografici, comprese le preferenze del paziente e la sua progettualità di vita (ad esempio, il desiderio genitoriale), da valutare attentamente nell'ambito di un'ideale "alleanza terapeutica".

La profilazione di un soggetto come "a basso rischio" orienta tendenzialmente per un approccio di prima linea meno aggressivo, optando per immu-

nomodulatori più sicuri (interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato).

In oltre 20 anni di impiego, tra studi clinici e *real life*, il favorevole profilo di *efficacy/effectiveness* e sicurezza dell'IFN β -1a sc (Rebif®) - "testato" su oltre 1,5 milioni di pazienti/anno - si è progressivamente consolidato, contribuendo a delinearne un ruolo fon-

damentale anche nel “tumultuoso” panorama terapeutico attuale.

IFN β -1a sc mostra infatti uno spettro di opportunità terapeutiche a 360°, trovando appropriate indicazioni in:

- pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) e in pazienti *naïve* con malattia recidivante-remittente (SM-RR), nei quali è comunque prioritario – come già sottolineato – classificare il livello di attività di malattia;
- nella popolazione pediatrica;
- nella programmazione di una gravidanza desiderata;
- pazienti da sottoporre a vaccinazioni;
- post-trattamento induttivo.

IFN β -1a sc in pazienti CIS e in pazienti con SM-RR *naïve*

Lo studio REFLEX ha dimostrato che l'IFN β -1a, iniziato il più precocemente possibile, riduce significativamente di oltre il 50% (*vs* placebo) il rischio relativo di conversione a SM in pazienti con CIS ^(1,2). L'importanza della precocità del trattamento è emersa anche nello studio pivotal PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta 1-a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*), che ha confermato, ad un *follow-up* medio di 15 anni

(PRISMS-15), l'efficacia e la sicurezza nella *real life* di IFN β -1a in terapia protratta con impatto favorevole sul rischio di recidive, progressione della disabilità (EDSS) e di conversione alla forma secondariamente progressiva della malattia ⁽³⁾. Da notare che sul rallentamento della progressione della disabilità, IFN β -1a regge assolutamente il confronto anche con farmaci considerati più potenti, quali alemtuzumab (ALE) e ocrelizumab (OCR), come dimostrato rispettivamente dagli studi comparativi *head-to-head* CARE-MS I (percentuale di pazienti senza progressione EDSS a 2 anni: 89% *vs* 92% per ALE ⁽⁴⁾) e ORATORIO I/II (90% *vs* 93% per OCR ⁽⁵⁾). IFN β -1a si dimostra efficace e in tempi rapidi (con significatività *vs* placebo già alla quarta settimana) anche sugli *outcomes* di risonanza magnetica ⁽⁶⁾; si delinea quindi un altro possibile impiego di IFN β -1a nei casi che necessitano di un trattamento *bridge* di pronta efficacia. Inoltre, è interessante osservare che, in un'ulteriore sottoanalisi del PRISMS-15, il punteggio MAGNIMS - *Magnetic Resonance Imaging in MS* (combinazione di recidive e nuove lesioni pesate in T2), calcolato ad un

anno dall'inizio della terapia interferonica, si dimostra in grado di predire il rischio a lungo termine di attività clinica di malattia e di progressione della disabilità, poiché i pazienti con punteggio MAGNIMS pari a 0 dopo 12 mesi di trattamento interferonico restano liberi da progressione della malattia per 3.5 anni più a lungo di quelli con score ≥ 1 ⁽⁷⁾ (Fig.1). In altri termini, lo score appare un buon predittore della risposta terapeutica *long term* con implicita la possibilità di personalizzare un eventuale *switch* terapeutico. Infine, numerosi altri studi post-commercializzazione (di *real life*), compresi i dati che emergono dal Registro Italiano di malattia ⁽⁸⁾, confermano che la terapia interferonica è in grado di modificare la storia naturale della malattia, come peraltro già evidenziato da un “pionieristico” studio italiano ⁽⁹⁾. Sulla base di queste evidenze assolutamente favorevoli per efficacia clinica e “reale” e sicurezza a lungo termine, la terapia interferonica mantiene un ruolo importante all'esordio della malattia, confermato in tutte le linee guide internazionali, comprese quelle europee recentemente aggiornate daECTRIMS/EAN ⁽¹⁰⁾ (Fig.2).

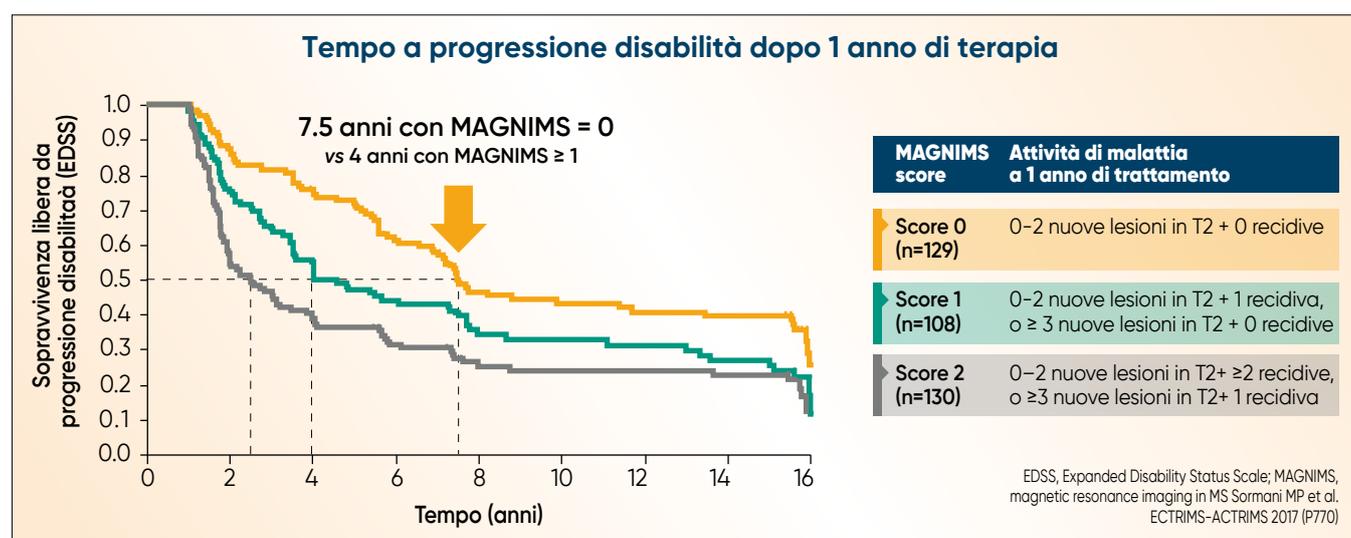


Figura 1. Studio PRISMS-15. I pazienti con punteggio MAGNIMS pari a 0 dopo 12 mesi di trattamento interferonico restano liberi da progressione della malattia per 3.5 anni più a lungo di quelli con score ≥ 1 (7.5 *vs* 4.0 anni). In altri termini, lo score MAGNIMS (combinazione di recidive e nuove lesioni pesate in T2 alla RM) appare un buon predittore della risposta terapeutica *long term*.

CONSENSUS STATEMENT

➔ In presenza di SM-RR attiva, la scelta tra i numerosi farmaci disponibili (più o meno efficaci/potenti) Deve basarsi su caratteristiche del paziente, comorbidità, gravità della malattia, profilo di sicurezza, accessibilità del farmaco

RACCOMANDAZIONI FORTI

➔ Proporre IFN o glatiramer acetato a pazienti con CIS e alterazioni alla RMN suggestive di SM che non soddisfano i criteri diagnostici di SM

➔ Proporre l'inizio precoce di un trattamento con DMDs a pazienti con SM-RR definita in base a recidive cliniche e/o attività alla RMN (lesioni attive: captanti gadolinio; nuove lesioni in T2 o loro inequivocabile allargamento, con valutazione almeno ogni anno)

➔ Proporre l'inizio precoce di un trattamento con DMDs anche a pazienti con CIS che soddisfano gli attuali criteri diagnostici per SM

Montalban X, et al. Mult Scler 2018;24:96-120

Figura 2. Linee guidaECTRIMS/EAN su trattamento precoce e gravidanza in pazienti con SM.

IFNβ-1a sc nella popolazione pediatrica

In assenza di studi registrativi (e quindi di un'alternativa terapeutica autorizzata), è stata approvata una prima indicazione per l'impiego di fingolimod in pazienti pediatriche di età ≥10 anni con malattia ad elevata attività nonostante un iniziale trattamento *disease modifying* di prima linea (criterio A) o SM-RR severa ad evoluzione rapida sin dall'esordio sulla base di determinati criteri clinici e di *imaging* (criterio B). Sulla base di dati ricavati anche dall'esperienza personale, già dal 2007 l'Autorità Regolatoria ha inserito nella lista dei medicinali di uso consolidato supportato dai dati della letteratura (Legge 648/96) anche il natalizumab in adolescenti con SM tra i 12 e i 18 anni che rientrano, anche in questo caso, in indicazioni di seconda linea (gruppo B, Registro Tysabri). Come evidenziato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP, sezione 4.2), per la terapia interferonica mancano specifici studi clinici formali e/o di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, da uno studio di coorte retrospettivo (REPLAY, Retrospective Cohort Study of

Rebif® Use in Pediatric Multiple Sclerosis Subjects) emerge che il profilo di sicurezza dell'IFNβ-1a è simile a quello osservato negli adulti⁽¹¹⁾. IFNβ-1a non deve comunque essere usato in bambini di età < 2 anni.

IFNβ-1a sc nella programmazione della gravidanza

La disponibilità di nuove, numerose e significative evidenze di *real life* rappresenta forse la novità più importante per la terapia interferonica in gravi-

danza. Si tratta di dati *post-marketing* ricavati da Registri di malattia europei, quali:

- *European IFNβ Pregnancy Registry* – è tra i più ampi studi di coorte, con segnalazioni provenienti dalle industrie farmaceutiche titolari dell'AIC e dai medici curanti. I dati aggiornati (aprile 2018: 948 gravidanze con esposizione al farmaco ed *outcomes* riportati⁽¹²⁾) confermano la sicurezza per gestante e feto dell'IFNβ nelle varie formulazioni approvate, evidenziando prevalenze simili di aborto spontaneo, di nati vivi con anomalie congenite e di gravidanze ectopiche rispetto a coorti non esposte, con percentuali comunque in linea con quelle attese nella popolazione generale (Fig. 3);
- *Nordic Pregnancy Registry* – anche i dati dei Registri di popolazione finlandese e svedese (875 gravidanze con esposizione al farmaco ed *outcomes* riportati⁽¹²⁾) confermano la sicurezza della terapia interferonica in gravidanza (senza/con altri DMDs), evidenziando anche pesi alla nascita (nei nati vivi senza anomalie congenite) simili per gravide esposte e non esposte al trattamento;

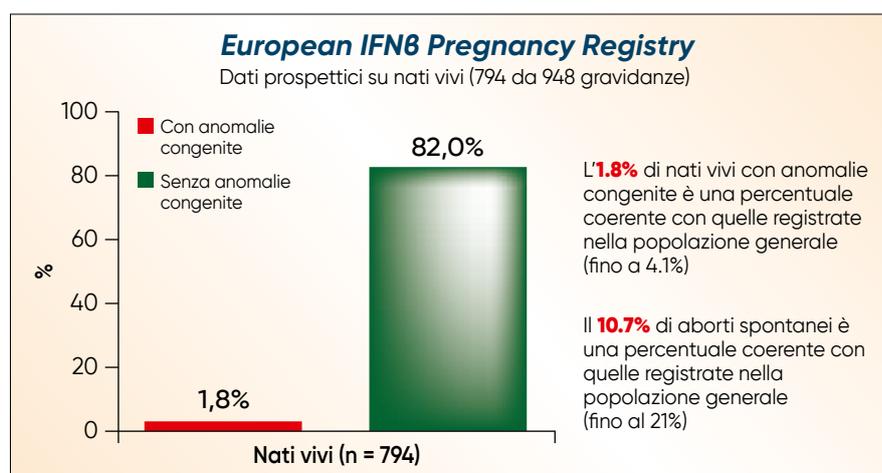


Figura 3. European IFNβ Pregnancy Registry – I dati aggiornati del Registro Europeo confermano la sicurezza per gestante e feto dell'IFNβ nelle varie formulazioni approvate, evidenziando prevalenze simili di aborto spontaneo e di nati vivi con anomalie congenite rispetto a coorti non esposte, con percentuali comunque in linea con quelle attese nella popolazione generale.

- *German Multiple Sclerosis Pregnancy Registry* – anche i dati del Registro tedesco (251 gravidanze con esposizione a IFN β - ⁽¹³⁾) sono del tutto rassicuranti, anche per esposizione precoce (primo trimestre di gravidanza).

In conclusione, l'esposizione all'IFN β prima del concepimento e/o durante la gravidanza (in qualunque epoca) non ha alcun impatto sfavorevole sugli *outcomes* gravidici e neonatali. Appare confermata anche la sicurezza dell'eventuale allattamento, sulla base di dati limitati ma significativi che suggeriscono che l'IFN β -1a intramuscolare non penetra in maniera significativa nel latte materno, mantenendo le sue concentrazioni assolutamente "subcliniche", in assenza di eventi avversi nel lattante, nel quale la dose di IFN è peraltro stimata allo 0.006% della dose materna ⁽¹⁴⁾.

I dati cumulativi disponibili hanno recentemente convinto il Comitato dell'EMA (*European Medicines Agency*) a rimuovere le controindicazioni ancora presenti nel RCP, autorizzando l'IFN β in gravidanza e allattamento in donne in cui la somministrazione

sia ritenuta clinicamente necessaria (*application number* II/0137/G del 19/9/2019).

IFN β -1a sc in pazienti da sottoporre a vaccinazioni

Un riferimento importante sul tema sono le linee guida del *French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis* (France4MS) e della *Société Francophone de la Sclérose En Plaques* (SFSEP) recentemente pubblicate ⁽¹⁵⁾.

Punti chiave delle 5 questioni "prioritarie" su immunizzazione e SM sono:

- posta diagnosi di SM, lo specialista deve verificare lo stato vaccinale del soggetto il prima possibile e comunque prima di iniziare qualsiasi trattamento con DMDs;
- in generale i vaccini non sono associati ad un incremento del rischio di SM o di recidive e quelli raccomandati possono essere quindi programmati nei pazienti affetti dalla malattia – in particolare, interferoni e glatiramer acetato (immunomodulatori) non riducono la risposta ai vaccini per influenza, meningococco, pneumococco e tetano-difterite; cautela va posta invece con dimetilfumarato

e teriflunomide;

- la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata, soprattutto in soggetti immunocompromessi;
- i vaccini vivi attenuati sono controindicati in pazienti recentemente trattati con immunosoppressori, compresi corticosteroidi;
- altri vaccini possono essere proposti qualunque sia il trattamento, ma la loro efficacia può essere parzialmente ridotta con alcuni farmaci.

IFN β -1a sc post-trattamento induttivo

L'IFN β -1a sc, al pari di altri immunomodulatori, ha certamente un ruolo nel trattamento di mantenimento a lungo termine nell'ambito di una strategia di *induction* che preveda l'impiego iniziale di un immunosoppressore ⁽¹⁶⁾. Nella nostra esperienza ⁽¹⁷⁾ abbiamo ottenuto buoni risultati in pazienti con forme aggressive di malattia recidivante trattati in induzione con mitoxantrone per 6 mesi seguito da terapia con IFN β -1a per almeno due anni e più. La disponibilità di cladribina apre nuove interessanti prospettive per un simile trattamento sequenziale ■

SIMPOSIO, 13 ottobre 2019 – *Francesco Patti* (Catania)

Cladribina per la gestione personalizzata del paziente con sclerosi multipla

Cladribina (CLAD) è un immunomodulatore orale ad azione selettiva sui linfociti coinvolti nei meccanismi patogenetici della sclerosi multipla (SM). Un breve ciclo di trattamento (massimo 20 giorni di terapia orale nei primi due anni) induce un *reset* immunitario, globalmente in senso anti-infiammatorio, caratterizzato, in sintesi, da una specifica, differenziata e discon-

tinua riduzione dei linfociti B e, meno marcata, dei T (effetto terapeutico linfopenizzante iniziale, con linfopenia che resta comunque non grave, ovvero di grado I-II), con una cinetica complessiva di decremento/ricostituzione cellulare che di fatto non impatta quindi sull'immunità innata ("protettiva" per tumori e, in parte, infezioni!) ed esita infine in un *pattern* immunita-

rio correlato ad un efficace e persistente controllo della malattia. Da notare che: a) la ricostituzione linfocitaria è graduale, con normalizzazione della conta, ma senza *rebound* né i correlati possibili eventi avversi autoimmunitari, frequenti, ad esempio, con aletuzumab); b) CLAD è potenzialmente in grado di agire anche "localmente", ovvero nel SNC, poiché supera la BEE,

con concentrazioni nel liquor fino al 25% di quelle plasmatiche ⁽¹⁸⁾.

Dopo un percorso “accidentato”, iniziato nell’aprile 2005 ed interrotto nel 2011 per un *warning* sul rischio di neoplasie rivelatosi del tutto infondato, CLAD è stata infine approvata in Europa (nel 2017), ed oggi è disponibile anche in Italia. Il programma di sviluppo del farmaco, che ha arruolato circa 2.000 pazienti, ha incluso:

- lo studio registrativo CLARITY ⁽¹⁹⁾ e la sua fase di estensione, CLARITY EXT ⁽²⁰⁾, mirati a valutare efficacia e sicurezza a 4 anni di cladribina come monoterapia per la SM-RR);
- lo studio ORACLE-MS ⁽²¹⁾, disegnato per valutare il farmaco in pazienti con CIS, ovvero che hanno manifestato un primo evento clinico suggestivo per SM;
- lo studio ONWARD ⁽²²⁾, di fase II, effettuato dal 2010 al 2013 e mirato a valutare sicurezza e tollerabilità dell’impiego aggiuntivo di cladribina in pazienti con forme recidivanti di SM nei quali si sia documentata una progressione della malattia in corso di terapia con IFNβ;
- lo studio PREMIERE, uno studio osservazionale di *follow-up* a lungo termine, sulla base dei dati dell’omonimo registro prospettico (clinicaltrials.gov NCT01013350), per verificare efficacia e sicurezza di cladribina nella *real life*.

Efficacia e sicurezza sono state quindi “testate” in oltre 14 anni di impiego clinico (ad oggi 8.650 pazienti/anno). In sintesi, le evidenze dei *trials* registrati ed i dati di *real life* confermano che cladribina:

- è in grado di centrare l’*endpoint* composito NEDA-3 (definito come assenza di recidiva, assenza di progressione della disabilità EDSS confermata, assenza di nuove lesioni T1 gadolinio-positivo e di lesioni attive

T2 alla risonanza cerebrale) in quasi il 50% dei pazienti (analisi *post-hoc* di CLARITY e CLARITY EXT ⁽²³⁾) (Fig. 4), nel contempo riducendo l’atrofia cerebrale del 20% a 18 mesi ⁽²⁴⁾;

- ha un effetto duraturo: a 4 anni (ovvero a 2 anni dalla sospensione del trattamento) oltre il 75% dei pazienti degli studi CLARITY/CLARITY EXT è libero da recidive, con ritorno della conta linfocitaria a valori normali ^(25,26) (Fig. 5);

- ha un effetto terapeutico sostenuto anche in pazienti con malattia ad alta attività ⁽²⁰⁾ (Fig. 6);
- è ben tollerata: nel CLARITY quasi il 97% dei pazienti resta in trattamento per 2 anni ⁽¹⁹⁾;
- ha un profilo di sicurezza del tutto favorevole: linfopenia di grado IV è comparsa in meno dell’1% dei pazienti (incremento del rischio di infezione erpetica); ad oggi non è stato registrato alcun caso di leucoencefalopatia

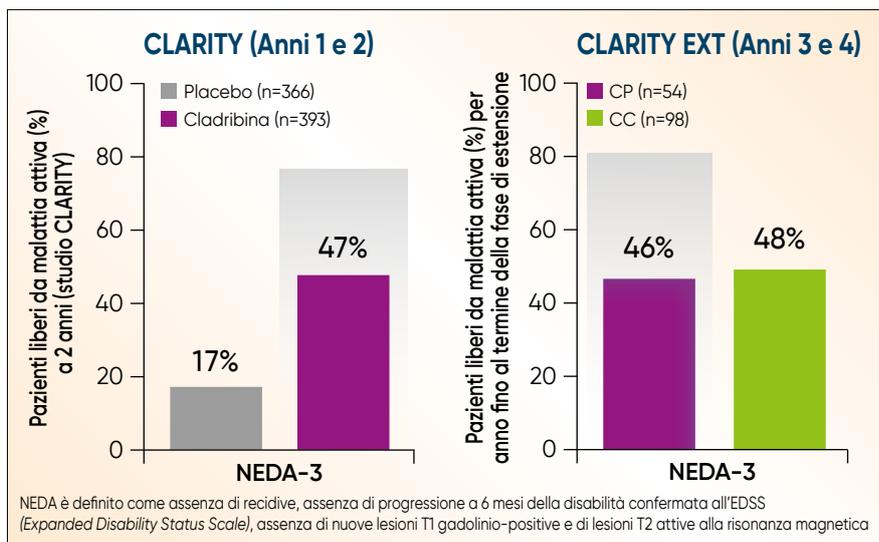


Figura 4. Analisi *post-hoc* dello studio CLARITY e della sua fase di estensione (CLARITY EXT). Dopo 20 giorni di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg al 1° e 2° anno, lo stato NEDA-3 annuale è mantenuto fino a 4 anni sia nel braccio che ha continuato con cladribina (CC), sia nel braccio passato a placebo (CP) nella fase di estensione. I risultati dimostrano l’efficacia di cladribina persistente ben oltre il periodo di dosaggio e la non necessità di un ritrattamento «di principio» dopo il completamento del ciclo biennale (mod. da 23; Giovannoni G et al. ECTRIMS 2018, P894).

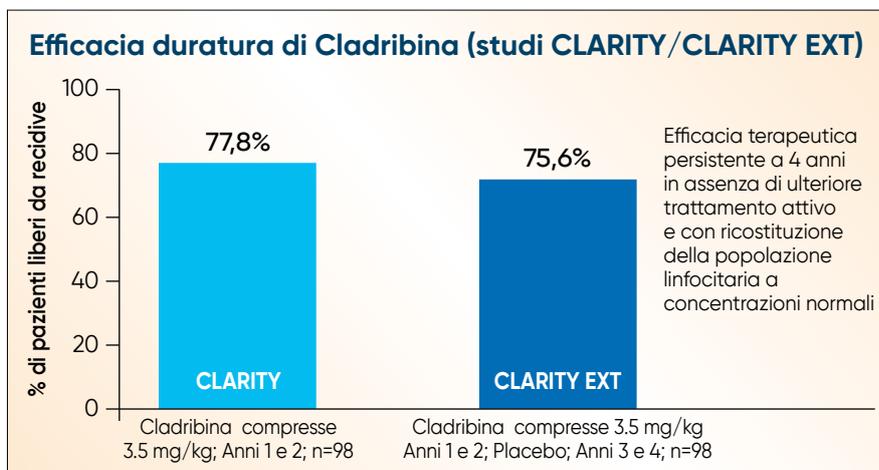


Figura 5. L’effetto terapeutico di cladribina è duraturo: a 4 anni (ovvero a 2 anni dalla sospensione del trattamento) oltre il 75% dei pazienti degli studi CLARITY/CLARITY EXT è libero da recidive, con ritorno della conta linfocitaria a valori normali (Ref. 25, 26).

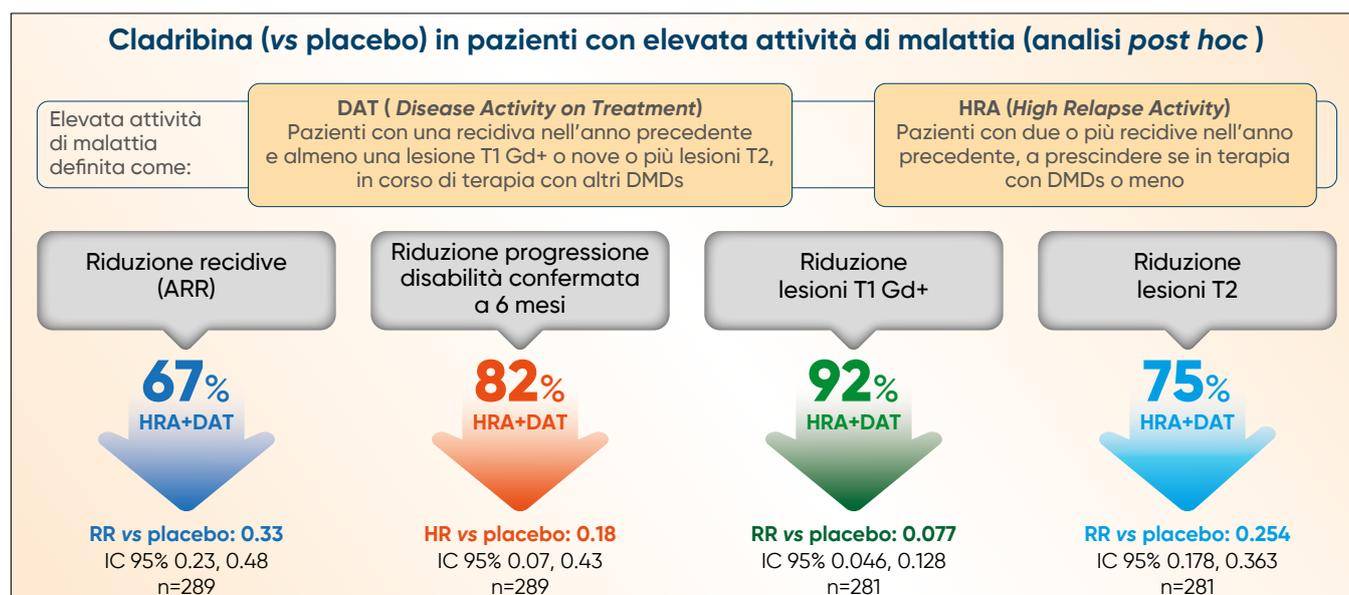


Figura 6. Un'analisi post-hoc degli studi CLARITY/CLARITY EXT, richiesta specificatamente dall'EMA, conferma che cladribina è efficace sui vari outcomes considerati anche in pazienti con malattia ad alta attività (modificata da Ref. 20). Legenda: ARR, annualized relapse rate; CI, confidence interval).

multifocale progressiva; non sono state osservate neoplasie ematologiche, nè alcun incremento del rischio generico/specifico di neoplasia⁽²⁷⁾.

Ultimo farmaco disponibile nel ricco armamentario terapeutico per la SM, cladribina emerge come un farmaco assolutamente innovativo per una serie di considerazioni *evidence-based*, quali:

- meccanismo d'azione assolutamente peculiare, che esita in una vera e propria IRT (*immune reconstitution therapy*);
- efficacia elevata e persistente anche in pazienti ad alta attività di malattia;
- schema posologico di fatto unico, pulsato, "a basso impatto" per il paziente (assunzione orale per pochi giorni, senza iniezioni, aderenza ottimale) e

per Centro e personale (basso monitoraggio, con di regola soltanto pochi prelievi ematici sierati per il controllo della linfocitemia e uno *screening* infettivologico al basale e all'inizio del secondo anno, quando la conta linfocitaria non deve essere <800/mm³);

- tolleranza e sicurezza ottimali, confermate a lungo termine (*real life*) soprattutto dai dati del registro PREMIERE ■

SIMPOSIO, 14 ottobre 2019

Hands on session – Cladribina nella pratica clinica della sclerosi multipla

Un'interessante Sessione Pratica del 50° Congresso della SIN, organizzata in collaborazione con Merck Serono, e moderata dalla Prof.ssa Lugaresi (Bologna) e dalla Prof.ssa Cocco (Cagliari), ha consentito un confronto "formativo" su esperienze cliniche nell'impiego di cladribina nella pratica quotidiana.

Gli autorevoli relatori hanno infatti presentato tre casi clinici "paradigmatici" di *real life*, interagendo con i numerosi partecipanti su specifiche problematiche del *work-up* diagnostico e sulle scelte terapeutiche spesso non facili.

Il vivace dibattito interattivo, sollecitato dagli stessi relatori con

domande e commenti "provocatori", ha contribuito ad una riflessione critica su questioni ancora aperte sulle scelte terapeutiche, nel contempo fornendo orientamenti e suggerimenti per una gestione ottimale del singolo paziente, per la quale cladribina apre nuove e, per molti aspetti, rivoluzionarie prospettive.

CASO CLINICO 1 – Carlo Pozzilli (Roma)

Donna 26 anni, con malattia da 7 anni e desiderio di maternità. Nuove opportunità con cladribina.

Esordio della sintomatologia nel 1997 (17 anni) con disturbi motori e sensitivi agli arti inferiori. Nel giugno 1998 ha una prima ricaduta, per cui nell'ottobre dello stesso anno inizia la terapia con IFNβ-1b (all'epoca il primo e unico IFN disponibile in Europa). Durante il trattamento la paziente sperimenta due ulteriori ricadute (1998-1999); la RM mostra lesioni sia cerebrali che midollari. Nel 2000, per problemi di intolleranza cutanea, la terapia in corso viene sostituita (*switch* laterale) con IFNβ-1a sc (44 µg tre volte a settimana), disponibile dal 1999, riportando di seguito una relativa stabilità clinica fino al 2004. A fine 2004 (24 anni) la paziente torna a visita in buone condizioni (punteggio di disabilità EDSS: 1,5) e riferisce la volontà di intraprendere una gravidanza.

Ci si pose quindi una prima domanda sul da farsi e, in assenza allora di informazioni sul rischio di teratogenicità, si decise di sospendere la terapia interferonica prima del programmato concepimento. Con le evidenze attual-

mente disponibili si può invece evitare di sospendere la terapia con IFNβ-1a sc e mantenerla in assoluta sicurezza per tutta la gravidanza.

La paziente ha la prima gravidanza, con decorso regolare, conclusa con esito positivo nell'aprile 2006. Rinuncia all'allattamento naturale. Torna a visita a maggio 2006, clinicamente stazionaria (EDSS: 1,5), ma non desidera riassumere la terapia con IFN per problemi di tollerabilità.

Ci si interroga nuovamente sul da farsi e, non volendo forzare la donna a continuare la terapia interferonica, si decide per un controllo RM cerebro-spinale con mezzo di contrasto, che evidenzia alcune nuove piccole lesioni encefaliche non attive: la "non attività" esclude la loro comparsa in puerperio, essendo verosimile che esse siano insorte durante l'interruzione terapeutica pre-concepimento.

Le lesioni impongono necessariamente un trattamento, di non facile scelta. Si individua nella terapia orale l'opzione più appropriata e - in alternativa al fin-

golimod, l'unica terapia orale all'epoca disponibile (2006) - si propone alla donna di partecipare alla sperimentazione clinica di cladribina (studio CLARITY). L'arruolamento è del 2007. Conclusi i due anni di terapia previsti dal *trial*, nell'ottobre 2009 la paziente, che riferisce sostanziale benessere clinico (con EDSS stabile a 1.5), ha un'altra gravidanza (a 12 mesi dall'ultima somministrazione di cladribina) con esito positivo (giugno 2010). Rivalutata nell'ottobre 2019, è ancora stabile e *drug-free*; la RM, ripetuta annualmente, è invariata dal 2006. Tre sono i messaggi chiave del caso descritto:

- cladribina è un'opzione terapeutica ben tollerata ed efficace dopo *switch* da prima linea;
- a fronte di un breve ciclo di trattamento, l'efficacia di cladribina si conferma persistente a lungo termine, come già dimostrato negli studi registrativi⁽²⁰⁾;
- con un massimo di 20 giorni di trattamento, la terapia con cladribina offre l'opportunità di programmare una gravidanza 6 mesi dopo l'ultima dose⁽²⁸⁾ ■

CASO CLINICO 2 – Paola Perini (Padova)

Donna 39 anni, con malattia da oltre 10 anni (esordio a 28 anni), forte desiderio di maternità (2 gravidanze post-diagnosi di malattia), carico lesionale alla RM in aumento in corso di terapia con glatiramer acetato interrotta per le gravidanze. Passaggio a seconda linea (fingolimod), quindi a cladribina per il controllo della malattia.

Nell'anamnesi fisiologica e patologica remota - da raccogliere accuratamente per un'iniziale appropriata profilazione, soprattutto in termini di comorbidità e *background* socio-culturale - si rilevano cefalea mista ad alta frequenza e ipercolesterolemia familiare, con gentilizio negativo per malattie autoimmuni e neoplastiche, assenza di tabagismo e nessuna tera-

pia in cronico, stile di vita attivo.

La malattia esordisce nel 2008 con parestesie all'arto superiore destro (regressione spontanea, non accertamenti). Nel luglio 2009 compare ipoestesia all'emivolto destro (remissione parziale in 15 giorni); la RM dell'encefalo "conferma" una lesione in corrispondenza del *brachium pontis* di destra, a livello del nucleo del V nervo

cranico, e altre piccole lesioni periventricolari. La paziente si ricovera quindi in altra sede, dove è posta diagnosi di SM-RR, con *screening* immunologico negativo, RM spinale positiva per lesione in C2-C3, positività per bande liquorali oligoclonali IgG, potenziali visivi evocati normali. La paziente è sottoposta a boli di steroidi ad alte dosi per 5 giorni, con beneficio.

L'EDSS è 1.5 (1 piramidale, 1 sensitivo, con riflessi osteo-tendinei vivaci e lieve ipopallestesia bimalleolare). La profilazione è quindi di una donna in età fertile (quindi con importanti progetti di vita), affetta da cefalea cronica, unica lesione spinale e basso carico lesionale sovratentoriale alla RM cervico-dorsale, buona risposta allo steroide, in assenza di deficit cognitivi.

Una prima domanda fondamentale è ovviamente sulla scelta terapeutica più appropriata. Dall'interattività con i partecipanti al Simposio è emersa un'opzione preferenziale "attuale" per IFN β -1a sc (44 μ g tre volte a settimana), ma la scelta "reale" è stata all'epoca (marzo 2010) per glatiramer acetato (20 mg 1 fl/die sc), sulla base di un rationale focalizzato sulla qualità di vita e sostenuto da:

- buona tollerabilità (è presente comorbidità con cefalea) ed elevata sicurezza; si consideri inoltre la *flu-like syndrome* interferone-correlata, che può avere un impatto sfavorevole sullo stile di vita attivo della paziente;
- non necessità di monitoraggio laboratoristico;

• basso carico lesionale sovratentoriale. Nel 2013 (dopo 3 anni) la terapia di "prima linea" è stata interrotta per gravidanza (con malattia clinicamente e radiologicamente stabile), esitata in parto naturale nel febbraio 2014. Nel settembre successivo ripresa del glatiramer acetato dopo esecuzione di una RM encefalo con evidenza di una nuova lesione sovratentoriale. Nell'agosto 2015 la terapia è nuovamente interrotta per una seconda gravidanza (alla RM encefalo pre-gravidanza evidenza di una nuova puntiforme lesione sovratentoriale) portata a termine nel maggio successivo. A giugno 2015, ad un mese dal parto naturale, la RM evidenzia una nuova lesione temporale sinistra. A luglio si riprende la terapia con glatiramer acetato, ma ad ottobre

l'*imaging* di risonanza mostra nuova lesione sottotentoriale e, un anno dopo (ottobre 2017), 4 nuove lesioni Gd-, di cui una sottotentoriale.

Si è imposta quindi una rivalutazione critica della gestione della paziente con ridefinizione degli obiettivi terapeutici, prendendo in considerazione:

- l'accumulo di lesioni sovra- e sottotentoriali, in assenza di sintomatologia compatibile con ricaduta clinica (criterio A dell'AIFA per passaggio a seconda linea non pienamente soddisfatto);

- storia clinica "consolidata" di 9 anni;
- due gravidanze decorse regolarmente;
- paziente con scarsa percezione di malattia e, nel contempo, resistenza all'avvio di nuovi trattamenti caratterizzati da un profilo di sicurezza minore (percezione di rischio elevato).

La decisione terapeutica per una seconda linea è quindi risultata particolarmente impegnativa (domanda 2: *switch* orizzontale ad altra prima linea o *escalation*?) considerando, oltre all'incremento ingravescente del carico lesionale:

- l'evidenza, alla stratificazione del rischio, di positività per anticorpi anti-virus JC (JCV *index* > 1.5, pari a 2.89);
- l'incremento dell'EDSS per maggiore affaticabilità (EDSS 2.0), con iniziali difficoltà motorie;
- la richiesta della paziente di una terapia orale e non più iniettiva che fosse comunque caratterizzata da un profilo di buona maneggevolezza e tollerabilità.

Privilegiando le "esigenze" della paziente, si opta per fingolimod (0,5 mg 1cpr/die), previa esecuzione di ECG, PAP-test, visita dermatologica e compilazione della carta di identità infettivologica (pregressa immunizzazione da virus varicella-zoster e morbillovirus; Quantiferon e sierologie per HIV, HBV e HCV negative). Il quadro cli-

nico resta stabile, ma le valutazioni seriate mensili della linfocitemia evidenziano, a fronte di una buona tollerabilità del farmaco, una linfopenia persistente e ingravescente fino < 200 cell/mm³, che costringe ad interrompere il trattamento dopo 8 mesi (luglio 2018); la conta linfocitaria si normalizza dopo 30 giorni.

A 6 settimane dalla sospensione del fingolimod, e con sostanziale stabilità clinico-radiologica della malattia, si decide di iniziare un trattamento con cladribina (10 mg per 67 kg di peso corporeo), verificando in particolare l'assenza di gravidanza e l'accettazione di una contraccezione efficace, la non somministrazione di vaccini attivi o attenuati nelle precedenti 4-6 settimane e l'anamnesi negativa per neoplasie maligne pregresse. Una prima RM cerebrale a 6 mesi rileva la comparsa di una piccola alterazione demielinizante, localizzata nel centro semiovale di destra, posteriormente, in prossimità di altre due alterazioni demielinizanti; è comparsa anche un'altra piccola alterazione nella sostanza bianca periventricolare frontale sinistra ed un'altra più ampia a ridosso del corno occipitale di sinistra, in adiacenza ad altre lesioni con piccola impregnazione dopo somministrazione di mezzo di contrasto: in sintesi, 3 lesioni nuove, di cui una captante gadolinio, con EDSS stabile e persistente assenza di sintomatologia clinica.

Si è deciso pertanto di rinunciare alla terapia steroidea, anche per evitare di aggravare l'immunosoppressione.

In altri termini, si è optato per un atteggiamento *wait and see*, una scelta che si è dimostrata "non azzardata" al *follow-up* ad un anno, che ha evidenziato, oltre a un'ottima qualità di vita della paziente, la stabilità dell'EDSS e del carico lesionale alla RM e una conta linfocitaria in ripresa (980 cell/mm³) ■

CASO CLINICO 2 – *Lucia Moiola* (Milano)

Donna di 33 anni, con esordio della malattia nel 2003, fattori prognostici negativi, numerose recidive cliniche e importante progressivo carico lesionale alla RM. Efficace controllo della malattia con cladribina dopo reiterate rinunce al trattamento con DMDs in prospettiva di una gravidanza.

Nulla di significativo in anamnesi, eccetto positività per tiroidite nella sorella. La malattia esordisce (agosto 2003) con una sindrome alterna da lesione del tronco encefalico (emisindrome sensitivo-motoria destra con paralisi completa del VII nervo cranico sinistro). All'esordio l'EDSS è già a 3.5. La RM cerebrale evidenzia, in assenza di lesioni captanti gadolinio, un significativo carico lesionale in T2 sopra- (periventricolari/corpo calloso) e sottotentoriale (midollo allungato, ponte, mesencefalo); la RM spinale è negativa.

Nel 2003 fu posta diagnosi probabile di sclerosi multipla (criteri di McDonald 2001), che oggi sarebbe invece certa (criteri di McDonald 2017) per l'evidenza di disseminazione nel tempo (DIT) e nello spazio (DIS), considerando anche la positività per bande oligoclonali liquorali. L'armamentario terapeutico era allora limitato ai DMDs iniettivi (glatiramer acetato, interferone); oggi la scelta appropriata (domanda 1) sarebbe ovviamente quella dell'avvio immediato di un trattamento più o meno "aggressivo", stante la presenza di fattori prognostici clinico-radiologici negativi. Il recupero post-terapia steroidea fu soddisfacente, con riduzione a 1.5 dell'EDSS. Poiché desiderava un figlio, la paziente rifiutò comunque il trattamento con i DMDs iniettivi, che le evidenze all'epoca disponibili raccomandavano di sospendere, in assenza di dati sulla loro sicurezza in gravidanza. Attualmente entrambi i farmaci (glatiramer acetato, interferone) possono continuare a essere somministrati anche

durante la gestazione.

Nel maggio 2004 la donna ha una seconda recidiva clinica (ipoestesia braccio sinistro con recupero spontaneo); l'EDSS è stabile, ma la RM evidenzia una nuova lesione Gd+ nella sostanza bianca dell'emisfero destro, che rende "certa" la diagnosi anche secondo i criteri di McDonald 2001.

La donna rifiuta ancora i DMDs, ribadendo il desiderio di ricercare una gravidanza. Nel maggio 2005 si ha una terza recidiva clinica (compressione motoria arto superiore sinistro), l'EDSS sale a 2.0 e la RM mostra nuova lesione captante gadolinio juxtacorticale. La terapia corticosteroide endovenosa (1 g per 5 giorni) migliora il quadro clinico.

Di fronte ad una malattia di fatto "aggressiva" e con prognosi sfavorevole, la paziente si convince della necessità di un trattamento specifico, che a questo punto non può essere di "prima linea" (domanda 2). Le scelte terapeutiche "di seconda linea" *evidence-based* (oggi: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina) debbono comunque tener conto necessariamente della giovane età della donna, della sua vita attiva (viaggi, sport) e soprattutto del suo "persistente" desiderio di gravidanza. Previo lungo e approfondito colloquio informativo sui rischi/benefici delle varie opzioni terapeutiche allora disponibili (nel 2005, tutti iniettabili: interferoni, glatiramer acetato, mitoxantrone, ciclofosfamide *off label*), la donna accetta l'arruolamento nello studio CLARITY (cladribina vs placebo), è casualmente randomizzata al trattamento attivo, completa i cicli

"annuali" 1 e 2 e continua anche nella fase di estensione, ma soltanto fino al primo ciclo (3° anno), avendo poi dovuto interrompere per linfocitopenia di grado 1-2. Durante la permanenza nei *trials* (giugno 2005 – aprile 2011) la donna non ha comunque avuto recidive né progressione clinica della malattia, in assenza di nuove lesioni T2 e/o captanti gadolinio alla RM. Infine, si è deciso "cautelativamente" - in assenza, allora, di dati a lungo termine sulla cladribina - per una terapia di mantenimento con glatiramer acetato (fino a marzo 2014), poi sospeso per linfadenopatia ascellare e inguinale e pertanto sostituito con IFNβ-1a im, ben tollerato. Purtroppo nel corso del trattamento interferonico è comparsa (giugno 2017) una recidiva clinica (cervicobrachialgia sinistra con recupero completo post-terapia steroidea) e una nuova piccola lesione alla RM spinale (C3), rilevabile solo in sequenza STIR, verosimilmente non correlata alla sindrome algica, da riferire piuttosto all'intensa attività sportiva della donna.

In conclusione, il caso discusso è un esempio di successo dell'efficacia e della sicurezza sul lungo periodo (oltre 13 anni dalla prima compressa) di cladribina orale per il trattamento della SM-RR. Cladribina è stata ben tollerata, senza infezioni pur in presenza di linfopenia di grado 1-2.

I recenti dati derivanti dagli studi a lungo termine/osservazionali (CLARITY EXT, registro PREMIERE) potrebbero rendere non più attuale l'approccio terapeutico di mantenimento post-cladribina ■

Bibliografia

1. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
2. Freedman MS, De Stefano N, Barkhof F, et al. Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon β -1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. *J Neurol.* 2014; 261(3):490-9.
3. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(11):1202-7.
4. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819-28.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-34.
6. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al; IMPROVE Study Investigators. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(7):888-92.
7. Sormani MP, Freedman MS, Aldridge J, et al. Disease Activity as Assessed by the MAGNIMS Score Predicts Long-Term Clinical Disease Activity Free Status and Disability Progression in Patients Treated with Subcutaneous Interferon Beta-1a. *ECTRIMS Online Library.* Sormani M. Oct 26, 2017; 200425; P770.
8. Trojano M, Bergamaschi R, Amato MP, et al; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. The Italian multiple sclerosis register. *Neurol Sci.* 2019;40(1):155-65.
9. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61(4):300-6.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.* *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
11. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, et al; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol.* 2013;28(7):849-56.
12. Hellwig K, Geissbuehler Y, Popescu C, et al; European Interferon Beta Pregnancy Study Group. Pregnancy and infant outcomes with interferon beta: data from the European Interferon Beta Pregnancy Registry and Population Based Registries in Finland and Sweden. *ECTRIMS Online Library.* Hellwig K. Oct 12, 2018; 228131; P1753.
13. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler.* 2016;22(6):801-9.
14. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon β -1a into human breastmilk. *Breastfeed Med.* 2012;7(2):123-5.
15. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-88.
16. Fenu G, Loreface L, Frau F, et al. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2015;14(1):26-34.
17. Edan G, Comi G, Le Page E, et al; French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(12):1344-50.
18. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokin.* 1997;32(2):120-31.
19. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-26.
20. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-604.
21. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):257-67.
22. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, et al. Cladribine tablets added to IFN- β in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(5):e477.
23. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329-37.
24. De Stefano N, Giorgio A. Advanced MRI measures like DTI or fMRI should be outcome measures in future clinical trials - Commentary. *Mult Scler.* 2017; 23(11):1458-60.
25. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *ECTRIMS Online Library.* Giovannoni G. Sep 16, 2016; 147011; 164.
26. Soelberg Sørensen P. Absolute lymphocyte counts in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *EAN 2017, EP3120.*
27. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:157-67.
28. Galazka A, Noltong A, Cook S, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development programme of cladribine in multiple sclerosis (MS): an integrated analysis of safety for all exposed patients. *ECTRIMS Online Library.* John V. Oct 27, 2017; 199894; P1874.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Primo evento demielinizante

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

Sclerosi multipla recidivante

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Nel colloquio con il paziente il medico deve stabilire quale dispositivo sia più idoneo. I pazienti con disturbi della vista non devono usare RebiSlide, a meno che non vengano assistiti da una persona con buona capacità visiva. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nei rispettivi manuali d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) forniti con RebiSmart e RebiSlide. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Microangiopatia trombocitica (TMA)

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

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

Depressione e ideazioni suicide

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

Disturbi di tipo epilettico

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

Malattia cardiaca

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

Necrosi in sede di iniezione

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

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

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

Disfunzione epatica

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

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

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

Alterazioni degli esami di laboratorio

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

Disturbi della tiroide

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

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

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

Anticorpi neutralizzanti

Possno svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi,

circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neoptarina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif. L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

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

Alcool benzilico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco delle reazioni avverse

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

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

Popolazione pediatrica

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

Effetti correlati alla classe farmacologica

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

Iperensione arteriosa polmonare

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

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

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

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

Sclerosi multipla primariamente progressiva

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Metabolismo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preimpilata è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico

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

* tiw = tre volte alla settimana

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

Sclerosi multipla recidivante-remittente

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

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2019

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

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

Classe A Nota 65 - RR

4 cartucce preimpilte da 1,5 mL

Prezzo al pubblico vigente € 1530,83



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

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

Al fianco del paziente e del centro SM.

**PER PAZIENTI
CON SCLEROSI MULTIPLA
RECIDIVANTE E ATTIVITÀ
DI MALATTIA LIEVE
O MODERATA^{1,2}**



Azione precoce
a 4 settimane^{3,4}



Efficace nel ritardare
la progressione
della disabilità
a 15 anni⁵



Profilo di sicurezza
consolidato e gestibile
nel breve e lungo
termine⁵⁻⁹

1. Ingwersen et al. Neurotherapeutics 2016; 13:47-57
2. Grand'Maison et al. Neural Regen Res 13 2018;
1:1871-1874 - 3. De Stefano N et al. Mult Scler 2010;
16:888-892 - 4. De Stefano N et al. J Neurol Sci 2012;
312:97-101 - 5. Kappos L et al. J Neurol Neurosurg
Psychiatry 2015; 86:1202-1207 - 6. PRISMS Study
Group. Lancet 1998; 353:1498-1504 - 7. PRISMS Study
Group. Neurology 2001; 56:1628-1636 - 8. Kappos
L et al. Neurology 2006; 67:944-953 - 9. Sandberg-
Wollheim M et al. Mult Scler J 2011; 17:431-440

Rebif 44 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Classe A Nota 65 - RR
4 cartucce preriempite da 1,5 mL
Prezzo al pubblico vigente Euro 1.530,83

