

MS *in focus*

Numero 18 • 2011

● Terapie farmacologiche per la SM



multiple sclerosis
international federation

Comitato Editoriale

Federazione Internazionale per la Sclerosi Multipla (MSIF)

La missione della MSIF è di guidare il movimento globale per la SM per migliorare la qualità della vita delle persone con SM e per contribuire alla comprensione e alla cura di questa malattia favorendo la collaborazione internazionale delle associazioni nazionali, della comunità scientifica e di professionisti in campo sanitario.

I nostri obiettivi sono:

- Sostenere lo sviluppo di associazioni nazionali per la SM
- Divulgare conoscenze, esperienze e informazioni su questa malattia
- Patrocinarne a livello globale la comunità internazionale
- Stimolare e facilitare la cooperazione internazionale e la collaborazione nella ricerca volta a comprendere, trattare e curare la SM.

Visitate il nostro sito web www.msif.org

Ideato e prodotto da

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
UK
+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN1478467x
© MSIF



Tradotto da: Agenzia Zadig
Impaginazione: Teresa Burzigotti

AIMS ringrazia Merck Serono per aver permesso, grazie al suo contributo, la traduzione, la stampa e la diffusione di questo numero di *MS in focus*.

Direttore editoriale Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Dipartimento Ricerca Sociale e della Sanità, Associazione Italiana Sclerosi Multipla - Genova.

Direttore esecutivo

Lucy Summers, BA, MRRP, Direttore Editoriale, Federazione Internazionale Sclerosi Multipla.

Assistente editoriale Silvia Traversa, MA, Coordinatrice Progetto, Dipartimento Servizi Sociali e Sanitari, Associazione Italiana Sclerosi Multipla - Genova.

Membri del Comitato Editoriale

Francois Bethoux, MD, Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland, Ohio, USA.

Guy De Vos, Membro del Comitato Esecutivo del Comitato Internazionale Persona con SM, Membro del Comitato Editoriale di MS Link, Società SM Belgio.

Martha King, Vice Presidente Associato per le Pubblicazioni Periodiche, National Multiple Sclerosis Society, USA.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Direttore Medico, MS Australia.

Dorothea Cassidy Pfohl, RN, BS, MSCN, MS Infermiera, Coordinatore Clinico, Comprehensive MS Center del Dipartimento di Neurologia alla University of Pennsylvania Health System, USA.

Pablo Villoslada, Centro per la Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neurologia, Clinica ospedaliera di Barcellona, Spagna.

Nicki Ward-Abel, Assistente universitario - cattedra in SM, Birmingham City University, Birmingham, UK.

Pavel Zlobin, Vice Presidente, Affari Internazionali, All-Russian MS Society, Russia.

Editoriale



Questo numero di *MS in focus* è particolarmente importante per i nostri lettori, che in un certo senso lo hanno anticipato. Ne sono convinta, insieme al Comitato editoriale. Il numero contiene, in poche pagine, un quadro chiaro dell'attuale situazione sulle terapie farmacologiche per la SM, delineato da esperti autori internazionali.

Prima di scrivere questo editoriale ho dato un'occhiata ad alcuni vecchi libri sulla SM, giusto per ricordarmi quante cose sono cambiate negli ultimi 20 anni. In uno di questi libri, al capitolo sulle cure empiriche ho trovato questa frase: "quando una cura si dimostra estremamente utile, gli studi controllati dovrebbero essere non necessari o molto rapidi". In un altro libro: "I primi segni e sintomi della SM scompaiono abbastanza in fretta e in modo del tutto indipendente da come sono curati." Nel campo della SM sono stati fatti passi importanti da allora, non solo per la nostra conoscenza della malattia, ma anche perché abbiamo compreso il ruolo di metodi rigorosamente scientifici nella valutazione delle varie opportunità farmacologiche.

Questo numero di *MS in focus* descrive il progresso tangibile grazie al quale alcune persone con SM oggi hanno la possibilità - e la sfida - di valutare vari farmaci, sulla base di effetti collaterali, dosaggi, rischi e benefici. Sfortunatamente per altri le opportunità di cura restano limitate per varie ragioni, in primo luogo per costi e disponibilità.

Il fatto che per alcune persone con SM esista la scelta tra più farmaci, comporta una maggior richiesta di informazioni e aggiornamenti sulla malattia, sulla sua gestione quotidiana e sui progressi della ricerca. Assistiamo a un'evoluzione del rapporto tra medici, infermieri e "pazienti": oggi più che mai la persona con SM ha gli strumenti per diventare parte attiva nelle decisioni sulla cura.

Ci auguriamo che questo numero di *MS in focus* risponda a tutte le vostre domande sulle terapie farmacologiche per la SM, sia che siate professionisti, persone con SM o loro familiari.

Attendiamo i vostri commenti.

Michele Messmer Uccelli, Direttore.

Indice

Introduzione alle cure farmacologiche per la SM	4
Immunoterapia della SM	8
Farmaci immunosoppressori	12
Le cure farmacologiche dei sintomi	16
Curare una ricaduta	20
La sicurezza degli studi clinici sulle nuove terapie	21
Accesso alle cure nel mondo	22
Scelta del farmaco: due pareri	24
Domande e risposte	26
Glossario	27

Nota: questo numero utilizza la denominazione chimica di tutti i farmaci, non le marche o i nomi commerciali che potrebbero essere più familiari. Tali nomi variano nelle diverse parti del mondo.

Il prossimo numero di *MS in focus* sarà un aggiornamento sulla stanchezza (argomento già trattato nel 2003). Inviare le vostre domande e lettere a michele@aism.it oppure all'indirizzo Associazione Italiana SM, Via Operai 40, 16149 Genova, Italia.

Dichiarazione Editoriale

Il contenuto di *MS in focus* è basato sulla conoscenza e l'esperienza professionale. Il comitato editoriale e gli autori si impegnano a fornire un'informazione puntuale e aggiornata. Idee e opinioni qui espresse non rispecchiano necessariamente quelle della Federazione Internazionale. Le informazioni fornite in *MS in focus* non intendono sostituire il consiglio, le prescrizioni e le raccomandazioni del medico o di altro professionista sanitario. La Federazione Internazionale non approva, sostiene o raccomanda specifici prodotti o servizi, ma fornisce informazioni per aiutare le persone a prendere decisioni autonome.

Introduzione alle cure farmacologiche per la SM

Christian Confavreux, MD, Professore di Neurologia, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, Francia

Da tempo la SM è considerata una malattia autoimmune, vale a dire in cui il sistema immunitario della persona (il suo sistema naturale di difesa) non funziona e attacca parti del corpo: in questo caso il sistema nervoso centrale. Non sorprende pertanto che non appena si sono resi disponibili, alla metà degli anni Sessanta, i primi immunosoppressori sono stati scelti per prevenire gli attacchi e la progressione della SM. Sono in grado infatti di rallentare, in modo più o meno vigoroso, il sistema immunitario.

Nei decenni successivi, in alcuni Paesi, le persone con SM sono state curate con questi farmaci, soprattutto azatioprina, metotrexato e ciclofosfamide. Tuttavia nella maggior parte dei casi l'efficacia clinica non era particolarmente evidente e molti medici erano preoccupati anche della loro dalla sicurezza. Oltretutto l'efficacia di tali farmaci non è mai stata provata in modo definitivo, poiché non sono mai stati valutati in studi clinici controllati randomizzati ben progettati.

Punti di svolta importanti

La prima importante svolta nella cura della SM è avvenuta nel 1993 con la pubblicazione dei risultati dello studio randomizzato multicentrico, in doppio cieco, con placebo per l'interferone beta-1b sulla SM recidivante-remittente (SMRR). Si è così giunti alla prima approvazione per il mercato di un farmaco con dimostrata efficacia sulla SMRR. Negli anni successivi sono stati immessi sul mercato anche l'interferone beta-1a intramuscolo e sottocutaneo e il glatiramer acetato. Tutti questi farmaci interferiscono in modo reversibile con il sistema immunitario e sono pertanto definiti

immunomodulatori. Sono ancora largamente utilizzati in tutto il mondo e comunemente considerati terapie di prima linea, capaci di modificare la malattia; la loro approvazione non riguarda solo la SMRR ma, con l'eccezione dell'interferone beta-1a, anche il trattamento dei primi episodi neurologici potenzialmente correlati alla malattia, la cosiddetta sindrome clinicamente isolata. Sono approvati anche per la cura della SM secondariamente progressiva (SMSP) con attacchi ripetuti, con l'eccezione dell'interferone beta-1a e del glatiramer acetato. Nessuno di essi è approvato per la SMSP senza attacchi ripetuti o per la SM primariamente progressiva (SMPP).

All'inizio vi era un'ampia controversia su quale terapia di prima linea fosse la più opportuna. Attualmente, al termine di numerosi test

Anticorpi neutralizzanti

(Da www.mstrust.org.uk, il sito web di UK MS Trust)
Il sistema immunitario produce anticorpi per rispondere ad agenti estranei, quali virus e batteri. Gli anticorpi sono proteine che si legano alla superficie della particella estranea, aiutando il corpo a eliminarla.

È risaputo che alcune persone con SM sviluppano anticorpi contro i farmaci a base di interferone beta e natalizumab. Questi anticorpi sono noti come neutralizzanti poiché possono ridurre l'efficacia dei farmaci. Sul lungo termine le persone che assumono tali farmaci possono avere un beneficio ridotto e un numero di attacchi che ritorna ai livelli pre-cura.

I contro delle terapie auto-iniettabili

- prevedono un'iniezione sottocutanea o intramuscolare
- frequenza di somministrazione elevata (giornaliera o settimanale)
- reazioni avverse nei siti di somministrazione
- alcune persone manifestano reazioni generali come stanchezza e sindrome simil-influenzale
- somministrazione continua a lungo termine
- a parte alcune eccezioni, i farmaci di prima linea non aiutano le persone con SM che hanno sia una forma molto attiva della malattia, con attacchi e nuove lesioni, sia una disabilità che avanza rapidamente

Associazione Italiana Sclerosi Multipla



comparativi, si è giunti alla conclusione che le terapie hanno efficacia analoga. Una possibile eccezione vale per l'interferone beta-1a, di minore efficacia secondo alcuni esperti, ma con i vantaggi di una somministrazione meno frequente (settimanale e non diurna) e di una induzione limitata di anticorpi neutralizzanti (vedi pagina precedente).

In sintesi le terapie di prima linea riducono il numero degli attacchi del 30 per cento e l'attività alla risonanza magnetica, in termini di comparsa o incremento delle lesioni encefaliche, del 60 per cento. Il loro effetto sull'accumulo di disabilità non reversibile e sull'atrofia cerebrale progressiva, sul lungo periodo, è discutibile. Inoltre tolleranza e accettabilità sono tutt'altro

che ideali per molte ragioni, come illustrato nel riquadro in alto.

La seconda svolta nello sviluppo delle terapie per la SM si è verificata nel 2006, con la pubblicazione di due studi clinici controllati su un anticorpo monoclonale chiamato natalizumab. La terza svolta nel 2010, quando si è reso disponibile il primo farmaco orale per il trattamento della SM. I dettagli su queste due terapie si trovano nell'articolo sugli immunomodulatori alle pagine 8-11.

Negli anni, molti farmaci sono stati testati dalla ricerca clinica per valutarne la capacità di alleviare vari sintomi della SM, quali stanchezza, dolore e problemi cognitivi. Nell'insieme i risultati non sono entusiasmanti, ma con qualche miglioramento negli ultimi tempi. Per maggiori dettagli sulla cura dei sintomi si vedano le pagine 16-19.

Linee guida - come utilizzare le terapie disponibili?

In assenza di una cura definitiva e di nuove terapie approvate, la decisione di come e se curare diventa sempre più complessa. Le scelte dovrebbero tenere conto di numerose considerazioni:

- Solitamente la SM non mette a rischio la vita. Tipicamente colpisce le persone tra i 20 e i 30 anni. Qualsiasi terapia dovrebbe proteggere la



Radiologo e neurologo esaminano una RM per verificare la presenza di nuove lesioni cerebrali.

persona da complicanze a medio e lungo termine, in modo da curare senza fare danni.

- Il decorso e la prognosi della SM sono molto variabili da persona a persona, si va da casi molto benigni, anche asintomatici, a condizioni rapidamente assai critiche. Al momento non esistono indicatori prognostici affidabili e precisi, soprattutto all'esordio della malattia.
- I farmaci approvati hanno una dimostrata efficacia nel prevenire gli attacchi. Al contrario non è documentata la loro validità nel prevenire la disabilità sul lungo periodo. Questa efficacia differenziata è in accordo con le osservazioni sulla storia naturale della malattia: gli attacchi hanno un effetto solo marginale sulla futura disabilità. Quindi, con i farmaci a disposizione, sono gli attacchi più che la progressione, a indicare il trattamento.
- Esiste una chiara relazione tra benefici e rischi per questi farmaci: più sono validi, più sono tossici. Gli esperti di SM attualmente convergono per cure di prima linea con limitata efficacia sull'attività della malattia, effetto quasi nullo sulla progressione, ma eccellente sicurezza a lungo termine. Ciò vale per gli interferoni e il glatiramer acetato; a questi molti medici aggiungono azatioprina e metotrexato, sebbene non siano approvati per la SM per le ragioni sopra menzionate. Tuttavia questi vengono tuttora prescritti sulla base dell'esperienza clinica.

La seconda linea comprende cure di chiara efficacia sull'attività della malattia, possibile ma non dimostrata efficacia sulla progressione e buona tolleranza all'infusione, ma con un profilo di sicurezza critico. Uno di questi è il natalizumab, che presenta il rischio di indurre leucoencefalopatia multifocale progressiva (si veda pagina 11 per approfondire).

La terza linea include farmaci con un profilo di efficacia simile al natalizumab, ma una tolleranza meno soddisfacente e un più ampio spettro di rischi; ciò vale per il mitoxantrone

e la ciclofosfamide.

- Una raccomandazione generale per la SM è di non utilizzare farmaci in combinazione, poiché non esistono prove sicure di efficacia e di sicurezza: è perciò consigliabile la monoterapia (un farmaco alla volta). Questa indicazione si distingue da quelle prevalenti per altre malattie croniche autoimmuni, per i trapianti, per le infezioni e per i tumori maligni.
- Minore è l'attività della malattia, più sono le considerazioni che influenzano la decisione; tra queste l'età, il desiderio di una gravidanza, l'accettazione di una cura continua, le iniezioni frequenti, gli effetti collaterali mal tollerati e le preferenze del medico e della persona con SM.

Criteri di decisione: ecco le linee guida da seguire

Tutto ciò considerato, sono molti i criteri oggettivi che possono guidare il medico nella sua decisione. Si tratta in gran parte di raccomandazioni previste da molte autorità sanitarie:

Attività della malattia: l'intervento terapeutico è modellato sull'individuo. Quando nell'anno precedente si verificano uno o più attacchi, o nei due anni precedenti due o più attacchi, solitamente si scelgono terapie di prima linea. Per i casi di attività più elevata, si preferisce di solito il natalizumab. Per i casi più aggressivi di SM, si può proporre il mitoxantrone alle persone che non tollerano il natalizumab.

Decorso della malattia: tutte le terapie attualmente riconosciute per la SM sono raccomandate per la forma recidivante-remittente, molte per le sindromi clinicamente isolate, alcune per la fase secondariamente progressiva con ricadute multiple, ma nessuna per la fase primariamente progressiva.

Durata della malattia: il candidato tipo per il trattamento è la persona con SMRR attiva. Tuttavia, grazie ai risultati degli studi clinici,



Neurologo e infermiera valutano le possibilità di cura per una persona con SM.

in alcuni Paesi c'è la propensione a cominciare la cura delle persone con SM al primo episodio clinico. Questa tendenza è maggiore quando la persona è ad alto rischio di ulteriori attacchi, sulla base dei risultati della RM. In effetti può essere consigliabile un trattamento precoce di un processo che per sua natura è cronico e progressivo.

D'altra parte sussiste un certo numero di casi per i quali la cura o una sequenza di cure prescritte hanno prodotto una riduzione dell'attività, mentre in altri si è vista una conversione alla forma secondariamente progressiva e la persona che, nello stesso tempo, non tollera più la cura. In questi casi essa viene abbandonata, almeno transitoriamente.

Storia del trattamento: la scelta del farmaco per le persone che non ne hanno mai assunto uno è basata essenzialmente sulle linee guida sopra citate. La situazione è più complessa nel caso in cui siano già stati somministrati altri farmaci. Schematicamente, quando la cura è efficace nel controllo dell'attività della malattia, ma mal tollerata, è logico proporre il passaggio a una cura di pari linea di efficacia. Quando la cura non è efficace, si propone un livello diverso, per esempio si passa da interferone beta a natalizumab, tenendo presente che

ciò può incrementare i rischi. Al contrario, in casi di malattia molto attiva, può essere contemplata una strategia inversa, di induzione, seguita da una terapia di mantenimento. Questa scelta è d'obbligo nel caso di farmaci quali il mitoxantrone e, in una certa misura, la ciclofosfamide, poiché non si può superare un dosaggio cumulativo massimo. Inoltre può essere presa in considerazione anche dopo una risposta prolungata chiara a un farmaco come il natalizumab.

Prospettive ed evoluzioni future

Ci sono molti dati comprovati che aiutano a scegliere un farmaco tra quelli disponibili. Gli ultimissimi anni saranno ricordati nella storia della terapia per la SM per l'impressionante miglioramento di efficacia nel controllo delle ricadute cliniche.

Tuttavia si tratta di un risultato che fa i conti con una maggior tossicità, e bisogna ancora trovare il giusto equilibrio tra efficacia e sicurezza. Inoltre il trattamento della progressione clinica è un obiettivo ancora da raggiungere: è questo "il nuovo traguardo" nella terapia della SM.

Oltre a queste sfide, ci troviamo di fronte a varie cure innovative per la SM, con l'arrivo sul mercato di molti nuovi farmaci promettenti, ciascuno con le sue specificità relativamente a efficacia, sicurezza, tolleranza, convenienza e modalità di somministrazione. Questo discorso vale per il fingolimod, un farmaco immunosoppressore orale autorizzato in alcuni Paesi nel 2010 (vedi pagina 11).

In ogni caso i farmaci disponibili di recente o nel prossimo futuro non sostituiscono quelli già in uso. In realtà le persone che rimangono stazionarie con una terapia non dovrebbero cambiarla. Nel modificare una terapia vanno considerati molti aspetti, tra cui rischi, benefici e stili di vita. La disponibilità di ulteriori opzioni di cura per la SM aumenterà la complessità della scelta; si tratta di un tema in rapida evoluzione ma che va decisamente migliorando.

Immunoterapia della SM

Michael Hutchinson, Consulente Neurologo, Ospedale Universitario St Vincent's e Docente Ricercatore, University College, Dublino, Irlanda

Il sistema immunitario e la SM

È dal 1993 che la comunità della SM si confronta con nuove cure, chiamate terapie immunomodulanti (anche note con l'appellativo di trattamenti alteranti la malattia), il cui scopo è quello di prevenire la disabilità determinata dalla malattia. La SM è considerata una malattia autoimmune, ovvero è un disturbo dei normali meccanismi immunologici che coinvolgono i linfociti B e T e gli anticorpi, e determina un attacco ad alcuni componenti della mielina o alle cellule che producono la mielina, gli oligodendrociti. Gli immunomodulanti interferiscono con il processo infiammatorio e con il loro utilizzo si spera di limitare i danni all'encefalo e al midollo spinale.

Sebbene le cause esatte della SM siano sconosciute, il successo degli immunomodulanti sulla gravità della malattia ha rinforzato l'idea che alla base vi sia un disturbo del sistema immunitario. Un danno infiammatorio alla mielina o agli oligodendrociti porta alla formazione di aree focali di demielinizzazione dette placche, o lesioni. Gli eventi di demielinizzazione possono produrre segni e sintomi di danno in termini di attacchi se la placca si forma in un'area strategica del sistema nervoso centrale (SNC). Queste ricadute cliniche includono sintomi come la visione doppia, la perdita di sensibilità, l'instabilità, la debolezza e di solito

regrediscono spontaneamente nel giro di qualche settimana o mese. Le ricadute ripetute caratterizzano la forma più comune di SM, la SM recidivante-remittente (SMRR). Sebbene la ripresa iniziale dai deficit neurologici sia di solito buona, gli attacchi ripetuti danneggiano le fibre nervose producendo una disabilità persistente. Nella forma secondariamente progressiva della SM (SMSP) si può verificare una maggior perdita di fibre nervose. Nel 15 per cento circa delle persone, la malattia si presenta con un decorso dal progresso lento senza attacchi significativi, ossia nella forma primariamente progressiva (SMPP).

Si possono verificare anche processi infiammatori in "aree silenziose" dell'encefalo; è stato stimato che per ogni attacco dovuto a una placca che produce sintomi, vi sono 8-10 aree silenziose di danno encefalico, evidenziabili solo con una RM.

Gli obiettivi di una cura immunomodulante

Lo scopo principale di una terapia immunomodulante è limitare il disturbo al sistema immunitario e sopprimere gli attacchi infiammatori che danneggiano la mielina nel SNC. Nel prevenire gli attacchi - sia in termini di ricadute sintomatiche sia di placche silenziose - lo scopo è evitare, o semmai ritardare, l'accumulo di disabilità e l'esordio della SMSP. Al momento non

Farmaci immunomodulanti per la SM

Nome generico	Dose	Somministrazione
interferone-beta-1b	8 milioni di unità internazionali	Iniezione sottocutanea, giornaliera
interferone-beta-1a	30 microgrammi	Iniezione intramuscolo, settimanale
interferone-beta-1a	22 microgrammi o 44 microgrammi	Iniezione sottocutanea, tre volte la settimana
glatiramer acetato	20 milligrammi	Iniezione sottocutanea, giornaliera
natalizumab	300 milligrammi	Infusione intravena, ogni quattro settimane
fingolimod	0.5 milligrammi	Compresse, giornaliera

esistono cure utili per la SMSP, perciò è importante ridurre la fase infiammatoria iniziale di SMRR.

Che cos'è una terapia immunomodulante?

Le più comuni terapie immunomodulanti prescritte (vedi tabella) sono gli interferoni e il glatiramer acetato, segue il natalizumab. Negli ultimi cinque anni vari studi clinici hanno mostrato che le nuove terapie orali, come il fingolimod, sono efficaci nella SMRR. I farmaci al momento studiati, che potrebbero essere disponibili nei prossimi cinque anni, comprendono i fumarati, alemtuzumab, daclizumab, laquinimod, rituximab e ocrelizumab. C'è un programma mondiale di sviluppo di farmaci per la SMRR molto attivo, che riflette sia la nostra comprensione della SM sia il bisogno di fronteggiare il notevole carico di questa malattia.

Terapie immunomodulanti di prima linea

Comprendono l'interferone beta-1b, l'interferone beta-1a e il glatiramer acetato. Questi farmaci, disponibili da 15 anni circa, si sono dimostrati capaci di ridurre la frequenza di ricadute del 30 per cento negli studi clinici controllati randomizzati e di ridurre in molti casi la progressione della disabilità sul breve termine. I loro effetti sono modesti, ma in compenso sono sicuri sul lungo periodo. Un certo numero di studi comparativi suggerisce che una maggior frequenza di somministrazione degli interferoni beta potrebbe essere più efficace nel ridurre la ripetizione di attacchi. Altri studi di confronto tra gli interferoni beta e il glatiramer acetato hanno mostrato un'efficacia simile.

Come decidere quale terapia iniziare

Se un neurologo suggerisce a una persona con SM di utilizzare una terapia di prima linea, solitamente si terrà un colloquio completo tra medico e paziente e, in alcuni Paesi, infermiere. È importante che la persona con SM si renda conto che la cura è preventiva, che esistono effetti collaterali e che non ci saranno miglioramenti o riduzione di sintomi e disabilità rispetto a precedenti attacchi.

In una situazione ideale, la persona riceve un pacchetto di informazioni, utili dettagli sul web e informazioni di contatto con l'associazione per la SM, se ne esiste una nel suo Paese e, dopo il colloquio iniziale, torna dopo un paio di settimane. A questo



punto dovrebbero essere discusse le preferenze della persona con SM, la frequenza di iniezioni e gli effetti collaterali. Il neurologo, sulla base della gravità della malattia, potrebbe consigliare una particolare terapia, ma la decisione finale dovrebbe venire incontro alle preferenze individuali. Le persone che seguono il percorso "ideale" accettano più facilmente la terapia, un aspetto molto importante per la cura. L'accettazione può essere difficile se la cura richiede iniezioni regolari, ha effetti collaterali, o quando la persona non migliora i propri sintomi, come la stanchezza. In questi casi il sostegno del neurologo, dell'infermiere e di altre risorse, come i programmi di supporto sponsorizzati dalle ditte farmaceutiche, possono essere utili.

Effetti collaterali

Sintomi simil-influenzali. Gli interferoni beta comunemente producono sintomi influenzali per 12-24 ore dopo la somministrazione. Molti trovano che questi sintomi si riducano dopo 4-6 settimane di iniezione, ma per altri persistono e non calano con il paracetamolo. Queste persone possono scegliere di continuare con il glatiramer acetato o, nel caso di iniezioni frequenti, possono decidere di ridurre la frequenza a settimanale (interferone beta-1a). È possibile anche provare una gradazione del dosaggio.

Alterazioni d'umore. La depressione è comune nella SM e può peggiorare con gli interferoni beta; una terapia con antidepressivi può aiutare. In alternativa si può considerare il passaggio a glatiramer acetato.

Reazioni nel sito di iniezione. Si tratta di un

problema comune. Se possibile è bene parlare della tecnica di iniezione con l'infermiere. Il passaggio a un'altra terapia può ridurre gli effetti collaterali, ma è necessario discuterne con neurologo e infermiere.

Alterazione dei valori ematici. Nella maggior parte delle persone curate con gli interferoni beta si riscontrano piccole anomalie dei valori ematici per il funzionamento epatico e del numero di globuli bianchi senza conseguenze. Variazioni più gravi e una sensibile riduzione dei globuli bianchi possono richiedere un'interruzione del farmaco per un mese e un nuovo inizio a dosaggio ridotto. Raramente, a causa di alterazioni persistenti dei valori ematici, è necessario cambiare terapia.

Quando gli attacchi continuano in terapia di prima linea

La terapia di prima linea non blocca tutti gli attacchi, dunque un attacco occasionale, senza altri segni di peggioramento non compromette la scelta terapeutica. Tuttavia potrebbe essere necessario scegliere una terapia più efficace. Questa decisione si fa più importante se sussistono segnali di un aumento di disabilità dall'ultima valutazione e di maggiori lesioni alla RM. Una possibile spiegazione è la presenza di anticorpi neutralizzanti (vedi pagina 4), che riducono l'effetto della terapia, e lo si può verificare con un esame del sangue.

Nell'ultimo decennio si sono rese disponibili terapie più potenti; per questo è sempre più importante valutare la risposta alla terapia di prima linea, in modo da curare il 20-30 per cento delle persone che hanno forme più attive della malattia. Se la cura di persone con una SM molto attiva con terapie più potenti non funziona si ha un continuo danno al SNC e un accumulo di disabilità.

Terapie di seconda linea

Il **natalizumab**: è la terapia di prima scelta per le persone che non controllano adeguatamente la malattia con terapie di prima linea. Negli studi controllati randomizzati e negli studi osservativi post-marketing il natalizumab riduce la frequenza di attacchi del 66-75 per cento e la progressione della disabilità del 42 per cento in due anni. Viene somministrato per via intravenosa ogni quattro

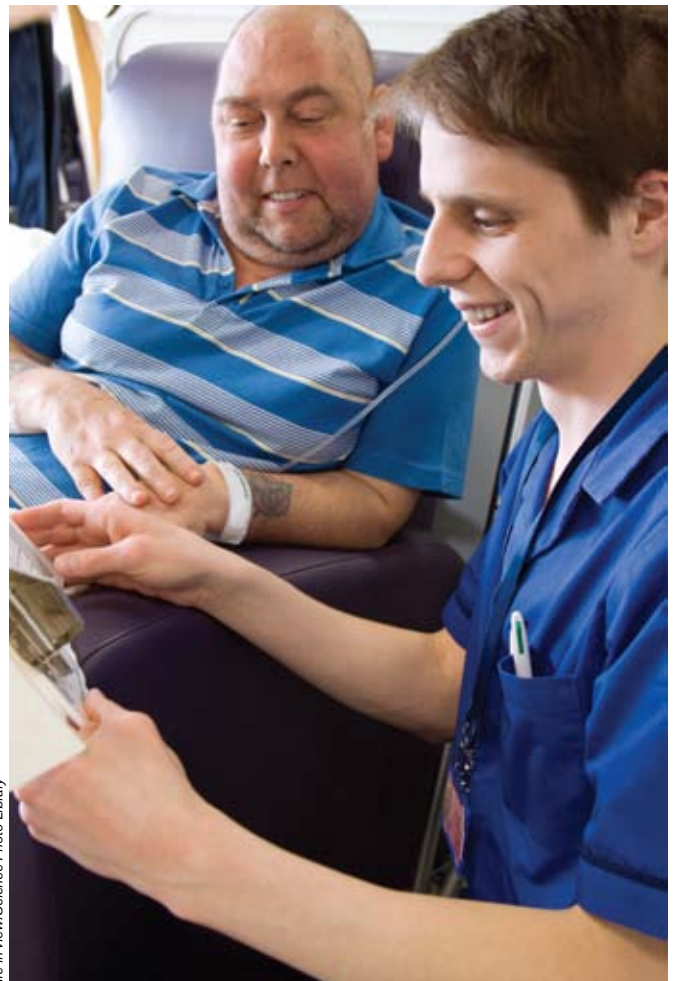
settimane, di solito ambulatorialmente.

Meccanismo d'azione: il natalizumab agisce in un unico modo ed è stato il primo farmaco progettato per bloccare una parte del processo infiammatorio nella SM. I globuli bianchi accedono al SNC attaccandosi alle pareti dei capillari sfruttando l'interazione tra una molecola di adesione, l'integrina a4b1, sulla loro superficie cellulare e una molecola di adesione per le cellule sanguigne sulla pareti del vaso. Il natalizumab blocca l'integrina a4b1 prevenendo l'ingresso delle cellule nel tessuto cerebrale.

Linee guida: il natalizumab è adatto a persone con SM che non rispondono a interferone beta, o a chi sviluppa una grave SM recidivante-remittente (SMRR).

Effetti collaterali: il natalizumab è solitamente ben tollerato. Circa una persona su 25 sviluppa un'allergia al farmaco e deve interromperlo a tempo indeterminato.

Effetti avversi: la maggior preoccupazione sull'utilizzo del natalizumab è di gran lunga il potenziale sviluppo di leucoencefalopatia progressiva multifocale.



Life in view/Science Photo Library

Si tratta di un'infezione opportunistica dell'encefalo da parte del virus JC che attacca il SNC delle persone immunosopresse e comporta una diffusa demielinizzazione. È una malattia gravemente disabilitante che mette a rischio la vita. La sua frequenza è di 1/1000 nelle persone trattate con natalizumab, che sale a 1/500 al terzo anno, ma poi cala. I fattori di rischio comprendono la durata della terapia, precedenti terapie immunosoppressive e una preesistente esposizione al virus JC. Si progetta di testare tutte le persone che intendono assumere il natalizumab (o che già lo assumono) con anticorpi contro il virus JC, in un esame del sangue molto sensibile. È probabile che persone non precedentemente esposte a cure immunosoppressive e negative al test contro il virus JC abbiano un basso rischio per la malattia.

Vigilanza clinica: per individuare la leucoencefalopatia il prima possibile, si esaminano nuovi sintomi prima di ogni infusione. Se vi sono motivi di preoccupazione non si esegue il trattamento e viene interpellato il neurologo. Se necessario si esegue una RM dell'encefalo e una ricerca del DNA del virus JC nel fluido cerebrospinale. Le persone che assumono il natalizumab eseguono RM annuali per seguire l'evoluzione della terapia.

Il **fingolimod** è la prima terapia orale approvata per la SMRR. È un immunosoppressore selettivo che blocca la capacità dei linfociti di lasciare i linfonodi, determinando una ridistribuzione dei linfociti. Si ritiene che ciò riduca l'infiltrazione di linfociti patogeni nel SNC. Nei test il fingolimod riduce la frequenza di attacchi del 54 per cento e la progressione della disabilità del 30 per cento in 24 mesi, e mostra un'efficacia superiore all'interferone beta-1a, con una riduzione degli attacchi del 50 per cento in 12 mesi.

Linee guida: le linee guida dell'Agenzia Europea del Farmaco sono simili a quelle per il natalizumab, perciò in Europa il fingolimod è una terapia di seconda linea. Negli USA il farmaco è stato approvato dalla Food and Drugs Administration senza la sua qualificazione come terapia di seconda linea, perciò può essere usato come terapia di prima linea nella SMRR. L'esperienza di utilizzo di questo farmaco al di fuori degli studi clinici è limitata. Solo dopo l'osservazione di un numero significativo di persone negli anni sarà

possibile valutarne la sicurezza.

Effetti collaterali: i più comuni effetti collaterali sono le infezioni da virus influenzali, cefalea, diarrea e livello di enzimi epatici elevato. Altri effetti sono l'infezione da herpes virus (herpes zoster), edema maculare, leucopenia, bradicardia, irregolarità del battito cardiaco, bronchiti e gastroenteriti.

Terapie che potrebbero essere disponibili negli anni futuri:

L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale, una proteina specifica che si lega a recettori sulla superficie dei linfociti e dei monociti chiamati recettori CD52 e che determina la morte delle cellule. La somministrazione intermittente comporta una prolungata diminuzione delle cellule T e una modulazione del repertorio di linfociti. Attualmente è sottoposto a uno studio clinico controllato randomizzato di fase 3, ma al di fuori della sperimentazione è stato utilizzato su persone con SMRR molto attiva. In questo tipo di procedura il neurologo, che operi in un ospedale dove tale metodo sia eticamente approvato, può richiedere di utilizzare il farmaco su un paziente singolo in circostanze eccezionali.

Il **dimetilfumarato** è una terapia orale che è in fase 3 di sperimentazione. Ha una nuova modalità d'azione e risultati di sicurezza eccellenti.

Il **daclizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato; si tratta di una proteina specifica che lega la subunità α (CDC25) del recettore umano ad alta affinità per l'interleuchina 2. Produce un cambiamento dello stato immunitario, simile a quello della gravidanza, che riduce l'infiammazione nella SMRR. Attualmente è in fase 3 di sperimentazione.

Conclusioni

La varietà e l'efficacia dei farmaci per la fase infiammatoria della SMRR sono in notevole espansione. Mancano invece farmaci che favoriscano la rimielinizzazione o agenti neuroprotettivi che rallentino la degenerazione degli assoni nelle forme progressive di SM. Questa carenza nel panorama terapeutico richiede un impegno urgente.

Farmaci immunosoppressori

Mauricio F Farez, MD, MPH, e Jorge Correale, MD, Dipartimento di Neurologia, Dr Raúl Carrea, Istituto per la Ricerca in Neurologia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

Introduzione

Gli immunosoppressori sono farmaci capaci di inibire la divisione cellulare, bloccando componenti chiave della duplicazione del DNA o dei meccanismi di riparazione, determinando una incapacità delle cellule di duplicarsi a un tasso normale. Il sistema immunitario è tra i più sensibili agli immunosoppressori, soprattutto se le cellule sono attivate. Il fatto che questi farmaci non distinguano tra un tipo cellulare e l'altro spiega non solo i loro effetti terapeutici, ma anche l'ampia gamma di effetti avversi.

Regimi terapeutici

Poiché le attuali immunoterapie non sono pienamente efficaci su tutte le persone e dato che la SM è una malattia molto eterogenea, trovare il trattamento più efficace per ciascun individuo è una sfida ancora aperta. In questa cornice, gli immunosoppressori possono essere somministrati con regimi molto diversi: a induzione o a scalare.

L'approccio più aggressivo è quello dell'induzione: farmaci immunosoppressori molto potenti sono somministrati sin dall'esordio della malattia, con l'obiettivo di limitare i processi infiammatori per prevenire ulteriori danni strutturali e possibilmente ritardare la progressione. Solitamente si somministrano gli immunosoppressori per un breve periodo finché l'attività della malattia non è sotto controllo, poi si passa a farmaci

immunomodulanti, per limitare l'esposizione ai farmaci e di conseguenza i possibili effetti collaterali gravi. Questa strategia è riservata alle persone con una malattia molto attiva e aggressiva sin dall'esordio, condizione che giustifica i potenziali rischi. Gli studi sul mitoxantrone, seguito da una terapia di mantenimento con interferone beta o glatiramer acetato, sono promettenti e dimostrano una capacità di controllo della malattia superiore alle terapie con farmaci immunomodulanti.

Nella terapia a scalare si sceglie una cura iniziale tra quelle con il miglior rapporto rischi/benefici, e solo in un secondo momento si aggiungono farmaci con un beneficio atteso maggiore ma più tossici. Il problema principale di questa scelta terapeutica è stabilire criteri chiari per dichiarare la cura non più efficace e decidere il momento giusto per passare a un'alternativa.

La terapia a scalare è ben affermata per altri disturbi autoimmuni, come l'artrite reumatoide e le malattie infiammatorie croniche dell'intestino. Nel caso della SM un approccio a scalare sensato dovrebbe prevedere un inizio con interferone beta o glatiramer acetato in una terapia di prima linea, una seconda fase con farmaci immunosoppressori di seconda linea e natalizumab, una terapia combinata di terza linea e, infine, immunosoppressori intensi (autotrapianto di midollo osseo e ciclofosfamida ad alto dosaggio).

Questo approccio ha il vantaggio di mirare a diverse disfunzioni immunitarie, soprattutto nelle terapie combinate. Inoltre i regimi combinati dovrebbero permettere di utilizzare dosi più basse di immunosoppressori, riducendo il rischio di effetti collaterali.

Tuttavia è importante sottolineare che le terapie combinate devono ancora essere testate in studi clinici. Gli studi già pubblicati vanno interpretati con cautela.

Indipendentemente dal regime terapeutico scelto, tutte le persone con SM dovrebbero essere controllate per gli effetti avversi, bisognerebbe evitare la gravidanza e sarebbe opportuno proporre la crioconservazione dello sperma o degli ovuli a tutti coloro che sono in età fertile, per il rischio di sterilità in conseguenza alle cure chemioterapiche.

Di seguito i principali farmaci immunosoppressivi:

L'azatioprina (AZA) è un pro-farmaco, ovvero una sostanza somministrata in forma inattiva o molto meno attiva, che viene attivata nel corpo dal metabolismo. La trasformazione metabolica la divide in due composti immunosoppressori che alterano la sintesi del DNA, agendo soprattutto sui linfociti, cellule con un ruolo chiave nell'immunità cellulo-mediata.

È stata ampiamente utilizzata per persone che hanno subito un trapianto e in altre malattie autoimmuni. Nel caso della SM, si è visto che AZA ha un modesto effetto nel ridurre sia la progressione della malattia sia la frequenza degli attacchi.

Inoltre il farmaco è stato testato in piccoli studi di terapia combinata insieme a diversi tipi di interferone, con modesti risultati clinici e radiologici. È somministrato in dosi di 2-3 mg per kg di peso corporeo al giorno, come mantenimento in persone che hanno un'alta frequenza di attacchi e che altrimenti richiederebbero trattamenti prolungati con steroidi.

I più comuni effetti avversi riportati sono problemi intestinali, tossicità epatica e leucopenia, ossia diminuzione del numero di globuli bianchi; possono essere prevenuti attraverso un attento monitoraggio e una valutazione delle dosi.

Sussistono preoccupazioni di aumento potenziale del rischio per il linfoma di Hodgkin e il cancro della pelle con uno uso prolungato di AZA (più di 10 anni e una dose cumulativa oltre i 600g).

La ciclofosfamide è un farmaco ampiamente utilizzato per il cancro, o per altre malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico. Produce rotture nel DNA che danneggiano soprattutto le cellule in rapida proliferazione, come i linfociti, e ha la capacità di modulare o di modificare il sistema immunitario.

La ciclofosfamide è stata testata per la prima volta nel 1966, e da allora in diversi regimi di cura con risultati contraddittori. Resta comunque una possibile scelta per le persone con SM. Uno dei regimi più applicati consiste nell'infusione intravenosa mensile a una dose compresa tra 500-1500 mg per m² di superficie corporea. I livelli possono essere variati di 100-200 mg finché la conta dei globuli bianchi non si stabilizza intorno ai 2000 e i 2500 per mm³ o a valori ridotti accettabili. Non è ancora stata stabilita una durata ottimale della cura, ma nella maggior parte dei casi si attesta fra i due e i tre anni.

Tra gli effetti collaterali di minore rilievo si annoverano disturbi gastrointestinali, quali nausea e vomito, tra quelli più gravi leucopenia, cistite emorragica, miocardite, sterilità e perdita di capelli. È stato registrato anche un aumento del rischio di leucemia secondaria in persone trattate con ciclofosfamide per altre forme tumorali. Il maggior rischio di malignità sembra dipendere dal dosaggio totale e bisogna prestare molta attenzione a dosaggi cumulativi superiori agli 80-100g. Le persone con SM devono essere tenute sotto controllo per la linfopenia, ossia livelli di linfociti nel sangue troppo bassi, e per qualsiasi segno di infezione. La tossicità sulla vescica può essere evitata con un'idratazione intensa.

In generale non è ancora dimostrata un'efficacia sulla progressione della SM e il farmaco è riservato a persone che manifestano una

progressione in un breve periodo di tempo e con frequenti ricadute cliniche e radiologiche, che non rispondono a o non tollerano altri farmaci immunosoppressori meno tossici.

Il metotrexato (MTX) è un farmaco che interferisce con la sintesi del DNA, inibendo un enzima chiamato diidrotolato reduttasi. Agisce principalmente riducendo i linfociti, ma ha anche alcuni effetti immunomodulatori come l'inibizione della secrezione di chemochine e citochine.

L'MTX è ampiamente utilizzato per altre malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e la psoriasi. Il farmaco è stato testato in uno studio su persone con SM primariamente e secondariamente progressiva utilizzando dosaggi orali di 7,5 mg settimanali. Ha mostrato solo una riduzione della progressione nel danno alle funzioni superiori, ma nessun effetto significativo sulle altre misurazioni cliniche. È stato studiato anche in combinazione con altri farmaci come l'interferone beta e il metilprednisolone, con risultati promettenti, ma che attendono una conferma in studi più estesi. Nel caso di somministrazione orale a un dosaggio settimanale di 7,5 mg, possono verificarsi deboli reazioni avverse quali disturbi gastrointestinali, nausea, mal di testa, arrossamento, stanchezza e perdita di capelli. La tossicità epatica è un possibile effetto avverso fra i più gravi, sebbene le alterazioni sanguigne siano rare con queste dosi di MTX. Non è stato osservato un potenziale rischio di cancro a quelle dosi. L'integrazione con acido folico può ridurre gli effetti collaterali.

Il mitoxantrone è un farmaco ampiamente utilizzato per curare il cancro al seno o alla prostata, ma anche linfomi e leucemie. Blocca un enzima chiamato topoisomerasi II, interrompendo la sintesi e la riparazione del DNA. Diminuisce anche la secrezione di anticorpi da parte delle cellule B, inibisce la migrazione di monociti e linfociti e riduce la secrezione di citochine proinfiammatorie.

È l'unico farmaco di questo gruppo approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli

USA per curare persone con SM recidivante-remittente (SMRR) che soffrono di frequenti ricadute o di remissioni incomplete, o per persone con una SMSP in rapida progressione.

Il mitoxantrone è stato analizzato in due studi con differenti regimi: un protocollo approvato dalla FDA prevede l'infusione di 12 mg per m² di superficie corporea ogni tre mesi, un altro prevede la somministrazione di 20 mg insieme a metilprednisolone ogni mese per sei mesi. I dati indicano che il mitoxantrone potrebbe essere una scelta terapeutica per persone con una risposta subottimale all'interferone beta o al glatiramer acetato, o per persone che hanno una SMSP con incremento di disabilità.

Diversamente dalla ciclofosfamide, il dosaggio non è ancora calibrato e bisogna monitorare il conteggio dei globuli bianchi in modo da valutare la leucopenia, a partire da 7-10 giorni dopo l'infusione. Altri comuni effetti avversi sono amenorrea transitoria (l'assenza di mestruazioni), nausea, vomito e perdita di capelli. I più preoccupanti sono la cardiotoxicità e il rischio di leucemia. Per dosi cumulative superiori ai 140 mg/m² è stata osservata la cardiomiopatia dilatativa, di solito dopo 1-2 anni di trattamento. Le persone che seguono questo tipo di cura dovrebbero sottoporsi a un monitoraggio ecografico di base o dopo ogni infusione. Sarebbe opportuno interrompere il trattamento se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (la frazione di sangue espulsa dal ventricolo sinistro a ogni battito cardiaco) si riduce del 10 per cento, o se il suo valore scende sotto il 50 per cento dopo ripetuti esami.

Il rischio di leucemia acuta correlata alla terapia è stimato tra lo 0,7 e il 6,7 per 1000. Dato che non esistono esami in grado di individuare le persone sensibili prima della cura, tutte le persone con SM che assumono questo farmaco devono essere monitorate con l'esame del sangue durante il trattamento e per altri cinque anni dopo la sua interruzione. Altre persone curate prima con mitoxantrone e poi con natalizumab mostrano un maggior rischio di leucoencefalopatia progressiva multifocale (vedi pagina 11).

Conclusioni

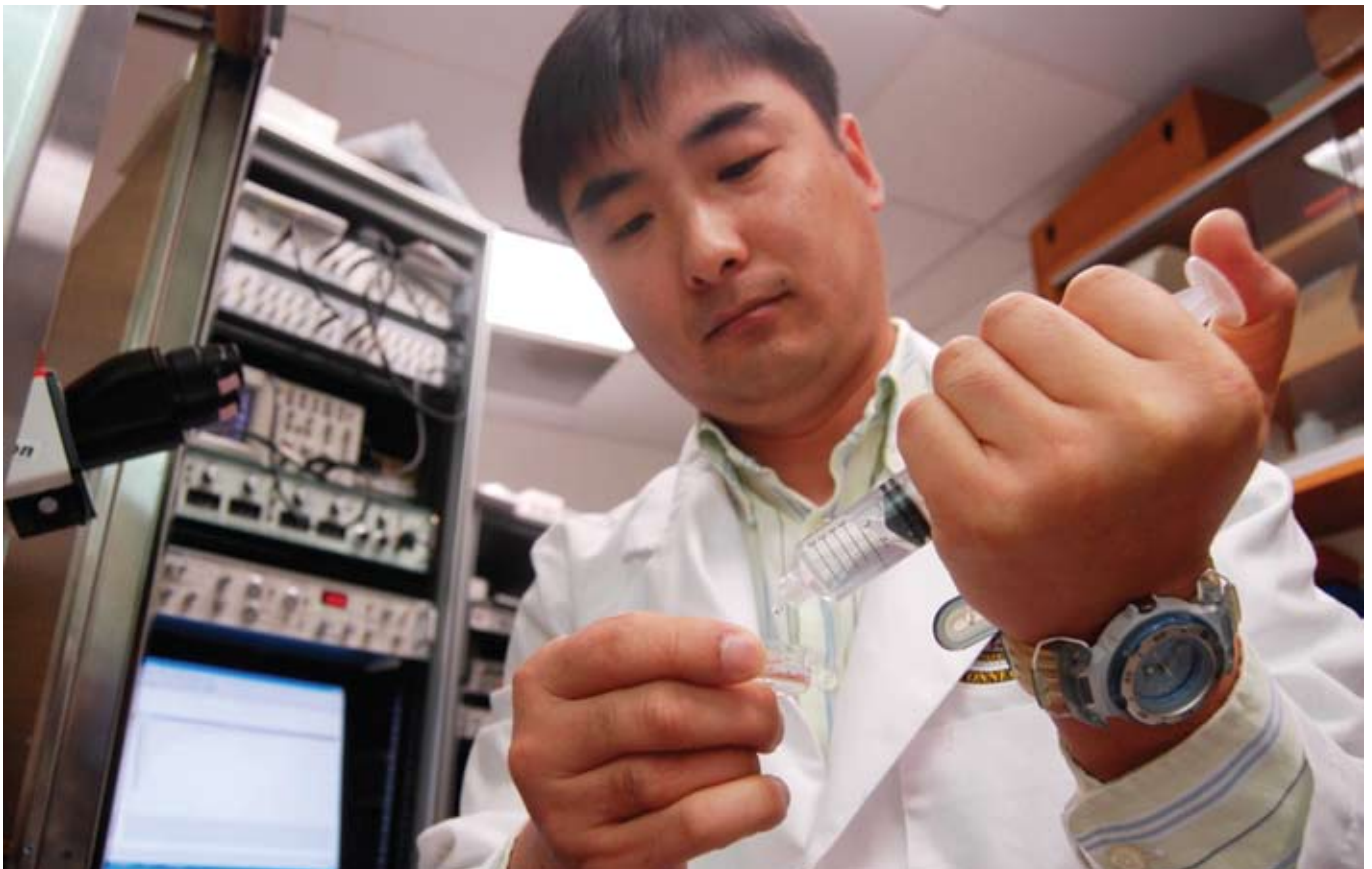
Gli immunosoppressori sono utili in alcuni casi e se si seguono specifici approcci terapeutici, soprattutto quando il controllo della malattia con farmaci immunomodulatori non è sufficiente, o nelle terapie da induzione, se si ipotizza che gli eventi infiammatori precoci si possano correlare con una successiva disabilità.

L'approvazione del mitoxantrone per la cura della SMSP in rapida evoluzione, della SMRR con alta frequenza di ricadute o di casi in cui si ha un risposta inadeguata è la prova delle potenzialità di questo tipo di farmaci. Tuttavia molti aspetti limitano ancora l'utilizzo clinico degli immunosoppressori, in particolare il loro preoccupante profilo di effetti avversi e la mancanza di prove cliniche in studi prolungati su campioni ampi. Sono stati riportati rischi di sviluppo di tumori, soprattutto leucemie e linfomi, ma anche infezioni potenzialmente letali, senza però dettagli precisi. Nel caso del mitoxantrone si aggiunge la cardiotoxicità quale limite critico, che

potrebbe essere evitata limitando la dose totale di farmaco per ciascun individuo e selezionando gli individui più idonei alla cura. In termini di studi clinici, una grande sfida per questo gruppo di farmaci è che molti di essi non hanno più una licenza, vale a dire che le ditte farmaceutiche non possiedono più l'esclusiva. Questo potrebbe significare una mancanza di interesse da parte delle ditte farmaceutiche nel condurre studi clinici per valutarne l'efficacia terapeutica o per identificare i gruppi di pazienti idonei a una specifica cura. Mancano studi progettati con attenzione per una risposta a lungo termine a queste domande.

Decisioni come quella di aggiungere un farmaco immunosoppressore, utilizzarlo in sostituzione di un altro che non ottiene risultati nel controllo della malattia o in regimi terapeutici di induzione devono essere vagliate dal neurologo insieme alla persona con SM. Aspettiamo maggiori conferme o lo sviluppo di farmaci immunosoppressori di seconda generazione più sicuri.

Bill Stanton/US National MS Society



L'uso di molti farmaci immunosoppressori sarà migliorato da ulteriori studi clinici di larga scala.

Le cure farmacologiche dei sintomi

Jaume Sastre-Garriga e Mar Tintoré, Unità di Neuroimmunologia Clinica, Centro per la SM della Catalogna (CEM-Cat), Barcellona

I sintomi della SM sono riconducibili a danni neurologici correlati alla progressione della malattia e/o agli attacchi. Possono essere transitori o permanenti e dipendere da varie lesioni nel sistema nervoso centrale.

Di conseguenza è molto difficile fornire una lista completa dei sintomi provati dalle persone con SM, sebbene se ne possa compilare una approssimativa, che comprende: stanchezza, problemi cognitivi (tra cui disturbi del linguaggio), depressione, dolore, disartria (difficoltà nell'articolare parole), disfagia (difficoltà a deglutire), spasticità, tremori, vertigini, difficoltà a deambulare connessa alla debolezza, sintomi visivi (tra cui visione doppia e acutezza visiva ridotta) e disfunzioni alla vescica, intestinali e sessuali.

Nel contesto della ricerca clinica sono stati sperimentati numerosi farmaci; i risultati non sono entusiasmanti ma negli ultimi anni si è visto qualche miglioramento. Gli studi clinici sulla SM hanno riportato risultati positivi per i sintomi di spasticità e per i problemi intestinali, ma per altri sintomi, quali stanchezza e difficoltà cognitive, le prove sono contraddittorie e perciò non vi sono indicazioni né chiare né definitive.

I risultati derivanti da studi clinici relativi a soggetti con altre malattie ma sintomi analoghi forniscono la base per curare disfunzioni urinarie e sessuali, vertigini, convulsioni, disturbi dell'umore e dolore. Sfortunatamente molti sintomi della SM non sono facilmente curabili con i farmaci per la mancanza di prove (positive o negative) o per i risultati non significativi degli studi clinici. Tra questi vi sono l'atassia e i tremori, la visione doppia, la perdita di acuità visiva, la perdita di sensibilità, la disfagia e la disartria.

Nella gestione dei sintomi è importante saper bilanciare i benefici di un trattamento con i rischi di effetti collaterali. È molto probabile che nel curare un particolare sintomo con successo altri peggiorino; per esempio quando si tiene sotto controllo la spasticità si ha anche una riduzione del dolore, ma una sensibile riduzione di mobilità. Per questo motivo è necessario un approccio globale. Qualsiasi intervento per alleviare i sintomi della SM deve considerare la prospettiva della persona e di chi la cura, in modo che gli obiettivi siano realistici e raggiungibili. Sebbene la gestione dei sintomi possa contemplare soprattutto una terapia farmacologica, è bene considerare anche altri approcci, tra cui le strategie riabilitative.

Un riassunto eccellente di questi punti chiave si trova nell'introduzione della sezione "Gestire specifici disturbi" delle linee guida sulla gestione della SM del NICE, l'Istituto per la salute e

l'eccellenza clinica britannico (2003): *“La gamma di potenziali sintomi è vasta... molte persone avvertiranno vari se non molti sintomi... in pratica la situazione individuale generale deve essere tenuta a mente prima d'agire. Perciò per ciascun disturbo c'è una prima raccomandazione non scritta - non iniziare o modificare una cura prima che tutti gli aspetti della situazione clinica individuale siano stati chiariti e compresi e i desideri e le aspettative della persona con SM siano definiti.”*

Cure farmacologiche per sintomi specifici

Stanchezza. Questo sintomo può dipendere da cause diverse. Una stanchezza primaria dipende dal danno al sistema nervoso centrale. Una forma secondaria può essere correlata a disturbi del sonno, infezioni, attività muscolare, farmaci, depressione e fattori ambientali (come la temperatura o l'illuminazione insufficiente). Molti farmaci sono stati testati allo scopo di ridurre la stanchezza primaria nelle persone con SM e tra questi modafinil, amantadina, pemolina, metilfenidato, aspirina, Prokarin® (una combinazione di istamina e caffeina), L-carnitina

e aminopiridine. Sebbene alcuni risultati siano positivi, dalle revisioni sistematiche della letteratura non emergono raccomandazioni finali che dimostrino l'esistenza di dati utili alla gestione della stanchezza.

Nonostante ciò, studi recenti riportano che più di un terzo delle persone con livelli moderati o elevati di stanchezza è stata curata per questo motivo (soprattutto con amantadina, ma anche con metilfenidato, pemolina e modafinil). Vale la pena citare il fatto che alcune terapie che modificano il decorso della malattia portano a una diminuzione dei livelli di stanchezza negli studi clinici. Questo però non era l'obiettivo degli studi, perciò i risultati vanno considerati con cautela.

Infine è possibile affrontare la stanchezza anche con strategie non farmacologiche come corsi di “conservazione dell'energia”, terapie “di raffreddamento” e yoga. In ogni caso è necessario un approccio globale, che consideri altri fattori chiave come il riposo notturno non efficace a causa del dolore e della spasticità, nonché l'impatto della depressione.



Si stima che il 90% delle persone con SM sia afflitto da stanchezza.

Disturbi cognitivi. L'approccio farmacologico ai disturbi cognitivi si è limitato soprattutto all'uso degli inibitori della colinesterasi (il gruppo di farmaci utilizzato anche nella cura del morbo di Alzheimer). Sfortunatamente gli esiti degli studi controllati con rivastigmina e donepezil non sono positivi e ancor peggio sono quelli con memantina (appartenente a un altro gruppo di farmaci) al confronto con placebo. Una recente rassegna sistematica ha riportato buoni risultati per alcune strategie di riabilitazione cognitiva mirati su aspetti quali la memoria e l'apprendimento. Inoltre i risultati cognitivi sono stati inclusi in alcuni studi con farmaci che modificano il decorso della malattia e ci sono prove non definitive che la cura della malattia potrebbe fermare o ridurre il deterioramento cognitivo progressivo.

Depressione. Può essere il risultato della diagnosi di SM o della malattia stessa. Spesso si utilizzano la psicoterapia e una combinazione di farmaci antidepressivi per curare la depressione. I farmaci più comuni sono gli inibitori di ricaptazione selettiva di serotonina come fluoxetina e sertralina. Si usano anche antidepressivi triciclici come amitriptilina e imipramina, anche se meno di frequente a causa degli effetti collaterali che possono peggiorare i sintomi della SM, come sonnolenza, costipazione e ritenzione urinaria. Per favorire l'adesione alla cura bisognerebbe informare le persone con SM che i benefici degli antidepressivi si avvertono dopo sei-otto settimane di cura.

Spasticità. Una rassegna Cochrane sugli agenti anti-spasticità conclude che: *“L'efficacia assoluta e comparata così come la tolleranza agli agenti anti-spasticità nella SM sono scarsamente documentate e non si possono fornire raccomandazioni di prescrizione”* (2009). Tuttavia sono disponibili molti farmaci che hanno dimostrato efficacia in studi limitati o nella pratica clinica, tra i quali baclofen, tizanidina, clonazepam, diazepam, gabapentin, dantrolene, cannabinoidi e tossina botulinica. Il baclofen può essere somministrato per via intratecale, come pure il fenolo, in casi di spasticità grave che non

rispondono ad altri tipi di terapia e che colpiscono soprattutto gli arti inferiori. Effetti collaterali comuni di questi farmaci sono la sedazione e la debolezza, perciò il dosaggio dovrebbe essere monitorato attivamente con il coinvolgimento della persona con SM, in modo da trovare il livello giusto senza compromettere mobilità e capacità cognitive. Nella terapia della spasticità si utilizzano anche approcci riabilitativi, come la fisioterapia e la terapia occupazionale, in combinazione con i farmaci.

Difficoltà deambulatorie. Recentemente in Europa e negli USA è stato approvato l'uso della fampridina per migliorare la velocità



I problemi deambulatori sono tra i più comuni nella SM.

deambulatoria in persone con SM. La fampridina previene il rilascio del potassio da parte dei neuroni e migliora la propagazione degli impulsi nervosi per stimolare i muscoli. Un preoccupante effetto collaterale della fampridina sono le convulsioni, sebbene pare si presentino con frequenza molto ridotta alle attuali dosi consigliate.

Disfunzioni della vescica. Sulla base di studi condotti in altre malattie, i farmaci antimuscarinici, come tolterodina e oxibutinina, potrebbero essere consigliati nella cura dell'iperattività della vescica che porta all'incontinenza nelle persone con SM. Un effetto avverso dei farmaci antimuscarinici è

l'aumento della ritenzione urinaria che può portare a un accresciuto rischio di infezioni urinarie. Il loro utilizzo è sconsigliato in persone con disturbi cognitivi, poiché possono peggiorare le capacità cognitive e indurre confusione.

Un farmaco somministrato come spray nasale, la desmopressina, si è dimostrato utile nel diminuire la produzione di urina ed è particolarmente consigliato nel controllare la nicturia. Questo farmaco non può però essere assunto più di una volta al giorno, poiché può comportare una seria ritenzione di liquidi.

Disfunzioni sessuali. Il sildenafil si è dimostrato efficace nel migliorare la funzione erettile; anche nuovi farmaci della stessa famiglia, come tadalafil e vardenafil dovrebbero essere efficaci per uomini con SM con disfunzioni sessuali, sebbene non vi siano attualmente prove a sostegno. Non esistono invece dati per la donne. Tuttavia le creme a base di estrogeni o gli ovuli dovrebbero ridurre secchezza, dolore e bruciore. Bisogna anche notare che alcuni farmaci per la SM possono influire sulla funzionalità sessuale, per esempio riducendo la libido.

Dolore. Ci sono varie forme di dolore che affliggono le persone con SM, in più parti del corpo e che possono rispondere a diversi farmaci. È pertanto molto importante cominciare con un'ampia valutazione per classificare in modo accurato il dolore. In generale, ci sono pochi dati per la cura del dolore nella SM e spesso le decisioni cliniche si basano su studi relativi ad altre malattie.

Si può optare per carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, misoprostol e topiramato per curare la nevralgia del trigemino; la carbamazepina (o la sua più recente formulazione come oxcarbazepina) può essere una scelta di prima linea, ma sono comuni gli effetti collaterali come i disturbi dell'equilibrio e la visione doppia ed è necessario un attento dosaggio del farmaco. Sebbene non vi siano indicazioni basate su



Molte delle persone con SM che hanno partecipato agli studi clinici hanno notato che i cannabinoidi alleviano il dolore.

studi clinici randomizzati nella SM sul miglior dosaggio, dolori di tipo neuropatico, come quelli che colpiscono gli arti in modo persistente, possono essere trattati con antidepressivi triciclici come l'amitriptilina e con pregabalin. Si possono utilizzare anche gabapentin e levetiracetam. È importante prendere in considerazione gli effetti collaterali di questi farmaci per raggiungere un rapporto rischio/beneficio favorevole.

In studi clinici randomizzati sono stati studiati i cannabinoidi, ma la loro efficacia, come pure i loro effetti sul lungo periodo, devono essere ulteriormente indagati.

Conclusioni

Ovviamente tutta la terapia sintomatica della SM richiede ulteriori indagini. È importante che le nuove strategie comprendano una combinazione di approcci farmacologici e non, poiché ci si aspetta di osservare non solo effetti additivi, ma anche sinergici, come nel caso della fisioterapia e dalla farmacoterapia per la spasticità.

Quando mancano le prove di efficacia, nella gestione dei sintomi è ancora più importante un approccio integrato centrato sulla persona. Poiché i sintomi si presentano raramente isolati, i benefici devono superare i rischi associati all'uso di molti farmaci sintomatici con effetti avversi.

Curare una ricaduta

Robert M Herndon, MD, University of Mississippi Medical Center e Veterans Administration Medical Center MS Clinic, Jackson, Mississippi, USA

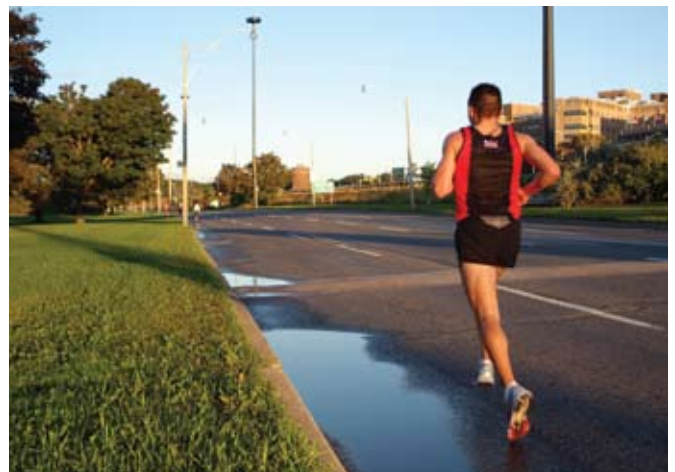
Nella SM le ricadute o “attacchi” si presentano con la comparsa di nuovi sintomi o il peggioramento di sintomi preesistenti che durano più di 24 ore. Si tratta di eventi clinici connessi alla distruzione di mielina nell'encefalo o nel midollo spinale. Un episodio tipico può comportare perdita visiva, debolezza, insensibilità o problemi di coordinazione o di equilibrio. Possono verificarsi anche episodi subclinici, ossia attacchi senza nuovi sintomi riconoscibili, dato che molti fenomeni di demielinizzazione si vedono con una risonanza magnetica (RM), ma sono asintomatici.

Tipicamente gli attacchi vengono curati con metilprednisolone endovenoso, 1 g al giorno per 3-5 giorni. La dose iniziale può essere ridotta in particolari regimi di somministrazione del farmaco. Gli steroidi ad alto dosaggio agiscono abbattendo la produzione di citochine infiammatorie e distruggendo i linfociti attivati. A basso dosaggio riducono esclusivamente l'infiammazione eliminando la produzione di citochine senza distruggere le cellule infiammatorie.

Il regime ad alto dosaggio ha guadagnato credito quando nello Studio internazionale sul trattamento della neurite ottica, si è visto che in regime di basso dosaggio raddoppiava la frequenza di neuriti ottiche ricorrenti mentre la frequenza di attacchi diminuiva per due anni in regime di alto dosaggio. Poiché l'uso di steroidi comporta un leggero rischio di danno alle articolazioni, di psicosi o di aumento dei valori ematici di zuccheri,

spesso gli attacchi lievi non sono curati. Va notato che la progressione della malattia non è influenzata dagli steroidi, che semplicemente riducono i tempi dell'attacco. Spesso per restituire le funzioni a una persona con SM dopo una ricaduta è richiesto l'intervento di vari membri di un gruppo di cura multidisciplinare.

Pseudoattacchi con comparsa di sintomi si verificano a seguito di una malattia con febbre o per un surriscaldamento dovuto all'esercizio fisico. Per esempio l'esercizio in una persona che si sta riprendendo da una neurite ottica può comportare un deterioramento della visione che torna a livelli normali quando la temperatura corporea si ristabilizza (fenomeno di Uhthoff). Questo accade perché le fibre demielinizzate sono termosensibili e anche leggeri incrementi di temperatura possono interrompere temporaneamente la trasmissione.



La sicurezza degli studi clinici sulle nuove terapie

Le nuove terapie farmacologiche per la SM vengono testate e approvate grazie alla volontà delle persone di partecipare agli studi di ricerca clinica. Prima di aderire a uno studio, una persona deve sapere come sarà monitorato lo studio e quale sarà esattamente il suo ruolo. I professionisti che curano la persona possono essere un'importante fonte di informazioni. Di seguito riportiamo alcuni aspetti chiave da considerare.

Regolamentazione degli studi clinici

Per ottenere l'approvazione per lo studio clinico di un farmaco, una ditta deve sottoporre alle autorità sanitarie nazionali un protocollo dettagliato. È responsabilità delle autorità sanitarie (e di un comitato etico, se lo studio si svolge in una struttura ospedaliera) garantire la dignità, i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone che partecipano alla ricerca medica. Questo è garantito dalla valutazione dei contenuti del protocollo di ricerca. Gli studi che coinvolgono le persone devono ricevere l'approvazione delle autorità sanitarie e l'approvazione etica prima di poter iniziare.

L'Associazione Medica Mondiale ha anche sviluppato la "Dichiarazione di Helsinki" che stabilisce gli standard etici per la ricerca che coinvolge gli esseri umani. Inoltre la Food and Drug Administration degli USA, l'Agenzia Europea del Farmaco e molti testi legislativi dell'Unione Europea prevedono precise regole a tutela delle persone che partecipano a studi clinici.

Consenso informato

La persona che partecipa a uno studio clinico firma un documento nel quale dichiara il proprio consenso informato. La firma è una conferma del fatto che la persona è stata informata sui fatti importanti relativi allo studio, li comprende e acconsente a partecipare liberamente. Il consenso informato non è un contratto e la persona può cambiare idea e lasciare lo studio in qualsiasi momento.

Il documento per il consenso informato

Sebbene molto variabili, i documenti per il consenso informato devono tutti essere chiari e contenere:

- gli obiettivi dello studio clinico;
- una descrizione dei test o delle procedure, la loro frequenza, il luogo (a casa, in ospedale o in un centro clinico, per esempio). Se si tratta di uno studio in cui i partecipanti sono divisi in gruppi casuali, il documento deve riportare quali sono le procedure cui ogni gruppo sarà sottoposto e la probabilità di essere attribuito a ciascun gruppo;
- la durata dello studio e se richiede un follow-up successivo;
- informazioni sulle motivazioni per cui i ricercatori potrebbero decidere di togliere la persona dallo studio (per esempio la SM peggiora o vi sono nuove informazioni che la rendono inadeguata a continuare);
- rischi potenziali dello studio, tra cui rischi fisici e non-fisici prevedibili, la loro probabilità, gravità e la loro possibile durata;
- i benefici della partecipazione allo studio sia personali sia per altre persone con SM;
- alternative alla partecipazione, come altre opzioni di cura, tra cui per esempio altre terapie;
- informazioni sulla privacy;
- eventuali costi o retribuzione dei partecipanti;
- diritti dei partecipanti;
- informazioni di contatto per sapere chi chiamare in caso di domande o problemi;
- la firma del partecipante e di un testimone.

Infine gli studi clinici sulle terapie farmacologiche possono apparire molto complessi. Un candidato a questi studi deve avere la massima disponibilità da parte dei ricercatori a rispondere a qualsiasi domanda prima di decidere per la partecipazione stessa.

Adattamento dalle FAQ su Clinical Trials, EGAN-European Genetic Alliances Network.

La pubblicazione è liberamente scaricabile dal sito <http://www.fgcp.be>

Accesso alle cure nel mondo

Zoe Burr, Direttore di Sviluppo Internazionale, MSIF

Persone con SM vivono in ogni parte del mondo e le sfide in termini di accesso al supporto, ai servizi e ai farmaci per la SM sono molto diverse. I problemi che le persone con SM nei Paesi emergenti devono affrontare sono spesso vari e complessi come i sintomi della malattia stessa. Alti livelli d'instabilità politica ed economica, suscettibilità agli estremi climatici e presenza di altre malattie più diffuse fanno sì che le già limitate risorse siano convogliate verso altri bisogni più urgenti. Questi fattori, uniti a un'incidenza registrata di SM abbastanza bassa - dovuta, in parte, alla carenza di strumenti diagnostici -, lasciano le persone con SM e le loro famiglie con pochi servizi e sostegno.

Una diagnosi di SM comporta molte domande sul decorso della malattia e sul suo impatto per la vita personale e la carriera. Nei Paesi in cui si conosce poco la malattia, c'è una scarsa rete di supporto statale e nessuna particolare organizzazione per la SM, la diagnosi viene spesso nascosta.

Le persone nascondono la diagnosi per non essere di peso alla famiglia, per non restare isolate nella vita di tutti i giorni o per non perdere il lavoro. Questi timori possono essere affrontati se esiste un'associazione per la SM affermata, cui rivolgersi per informazioni e consigli, per trovare gruppi di supporto, eventi e attività e per organizzare campagne di sensibilizzazione che inducano i governi ad affrontare il problema.

Dao Mai (a destra) Vietnam

Ho la SM dal 2000. I miei sintomi sono piede cadente, rigidità degli arti, mancanza di equilibrio, debolezza, spasmi, neurite ottica e deboli disfunzioni



intestinali e alla vescica. Recentemente si sono aggiunti una sensazione di bruciore, insensibilità, difficoltà ad articolare le parole, pizzicore e spilli. Per la malattia prendo azatioprina e corticosteroidi quando ho un attacco. Per i sintomi prendo baclofen (per la spasticità), sifrol (sindrome delle gambe senza riposo), carbamazepina (anticonvulsivo) e alcuni integratori come la vitamina D3, il potassio, il magnesio e il calcio.

L'accesso ai farmaci è un problema enorme in Vietnam. Qui la SM è rara, perciò cure ed esperienza sono limitati. Le uniche scelte disponibili sono gli steroidi e alcuni farmaci per i sintomi reperibili sul "mercato nero" con il rischio di contraffazione, o nelle farmacie solo delle grandi città. Sebbene i farmaci possano essere acquistati facilmente senza prescrizione, sono di difficile reperibilità nelle zone rurali. La SM non è nella lista delle

malattie i cui farmaci sono sovvenzionati dal sistema sanitario e dobbiamo pagare tutto. La retribuzione media in Vietnam è di 100 \$ USA al mese, perciò la maggior parte delle persone non può permettersi i 1000 \$ USA al mese richiesti per i farmaci che modificano il decorso della malattia. In molti Paesi vi sono programmi di assistenza per i pazienti, ma non qui. **MS Vietnam, www.ms-vietnam.org**

Margarita Ruiz Peraza, Cuba

Ho la SM dal 1967. Fino al 1985 si manifestava con convulsioni epilettiche (una o due volte l'anno), poi ho cominciato ad avere difficoltà deambulatorie e sensibilità alterata. Ho avuto una forma recidivante-remittente fino al 1990; ora sono più o meno stabile ma ho un alto livello di disabilità, vicino a 9, in base alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale). Non posso alzarmi in piedi perché ho le gambe come gelatina e posso usare solo la mano sinistra. Attualmente assumo farmaci sintomatici (gabapentin, amantadina, clonazepan) e seguo un programma di riabilitazione. Penso che nei primi stadi della SM sia molto importante mantenere l'ottimismo e continuare a lavorare. Se non si può mantenere la propria professione bisogna cercare alternative.

L'accesso ai farmaci è un problema per le persone con SM a Cuba. I farmaci sintomatici sono sussidiati dal governo, ma introvabili. I trattamenti per gli attacchi acuti (medilprednisolone endovena ad alto dosaggio) sono gratuiti. Tuttavia su circa 2000-2500 persone con SM a Cuba, solo 50 hanno ricevuto farmaci che modificano il decorso della malattia lo scorso anno perché sono molto costosi. Queste persone sono bambini o giovani che hanno appena ricevuto la diagnosi. Il governo acquista sempre i farmaci costosi negli altri Paesi e li fornisce alle persone con SM gratuitamente. È molto raro che le persone qui abbiano il denaro per acquistare i farmaci con le proprie risorse. Speriamo che il prossimo anno siano almeno 100 le persone che riceveranno i farmaci più importanti.

Esclerosis Múltiple Cuba, emcuba@infomed.sld.cu

Kürsat Korkut, Turchia

Ho la SM da nove anni. I sintomi sono soprattutto capogiri, difficoltà a parlare e debolezza nelle gambe - utilizzo un bastone da due anni. Prendo l'interferone beta-1a. Qui in Turchia siamo fortunati - l'accesso ai farmaci per la SM è gratuito e facile. Abbiamo un servizio sanitario nazionale, quindi quando vedo il medico e mi prescrive un farmaco, posso andare in farmacia per ritirarlo. In Turchia abbiamo altri problemi, in particolare l'accesso ai trasporti e agli edifici pubblici.

Türkiye Multipl Skleroz Derneği, www.turkiyemsderneği.org

Isabel Tilyard, Nuova Zelanda

Ho la SM da 15 anni, ma mi è stata diagnosticata cinque anni fa. Ho una debolezza muscolare generale, comuni disfunzioni urinarie, debolezza e contrazioni muscolari. In sostanza ho molti sintomi, nessuno abbastanza grave da fermarmi, anche se la gamba sinistra è stata colpita da un attacco e non si è ancora ripresa completamente. Non posso camminare per più di 200 metri senza zoppicare, anche se di solito mi fermo prima per la stanchezza. A volte soffro anche di difficoltà nella coordinazione occhio-mano, di perdita di equilibrio e di tremori. Per le contrazioni muscolari assumo baclofen e non potrei vivere senza vitamina D3. Prendo anche un integratore a base di erbe. Non sono ancora abbastanza ammalata per passare ad altri farmaci, tuttavia uno dei motivi



per cui presto mi trasferirò in Australia è che là potrò ottenere farmaci che non sono solo destinati alla cura dei sintomi. In Nuova Zelanda le condizioni per ricevere medicinali per la SM con il sussidio governativo sono ristrette - la persona deve avere due attacchi in un periodo di 12 mesi e mobilità limitata. I farmaci qui sono disponibili senza l'assistenza governativa, ma i costi sono proibitivi per la maggior parte delle persone. Trovo tutto ciò estremamente frustrante. Mi pare che mantenere le persone al lavoro e in grado di pagare le tasse sia preferibile che aspettare che non siano più in grado di lavorare e quindi richiedere il sostegno statale.

MS New Zealand, www.msnz.org.nz

Pille-Katrin Levin, Estonia

I miei primi sintomi risalgono al 1993: prima la visione doppia, poi la perdita della vista. A quei tempi la diagnosi di SM era difficile in Estonia - non c'erano nemmeno le apparecchiature per la RM. Nonostante ciò l'oculista mi parlò della SM e della possibilità che io l'avessi. Per molti anni ho pensato che mi mancasse poco tempo prima di finire su una sedia a rotelle. Non ero depressa o in panico, ma calma e razionale nel programmare la mia vita. Ora, 18 anni dopo, scopro che magari rimarrò sempre in piedi!



Assumo glatiramer acetato dal 2007, quando è arrivato in Estonia. Avevo appena avuto il primo figlio ed ero in pessime condizioni. Otto mesi dopo riuscivo di nuovo a fare tutto. Da allora ho avuto un solo attacco.

In Estonia le persone con SM hanno a disposizione le principali cure (interferone beta-1a e 1b e glatiramer acetato) con il 100 per cento di sussidio da parte del Fondo Sanitario Estone. Tuttavia, come in molti Paesi, le cure sono prescritte solo dopo due attacchi in due anni. Tutto sommato penso che la situazione nel nostro Paese sia piuttosto buona, poiché ci sono le cure di prima scelta per chi ne ha bisogno. Sembrano promettenti i negoziati con il Fondo Sanitario per ottenere il sussidio per i farmaci di seconda scelta, come natalizumab e fingolimod.

Eesti Sclerosis Multiplex'i Ühing, www.smk.ee

Scelta del farmaco: due pareri

La prospettiva di una persona con SM:
Ali Hijjawi (a destra), Presidente dell'Associazione Amici e Pazienti di SM dell'Autorità Palestinese Nablus, Cisgiordania.
www.mspf.org.ps

Da quanto hai la SM e quali sono i tuoi sintomi principali?

Ho la SM dal 1977, sono già 35 anni! I principali sintomi sono debolezza occasionale in una gamba (a volte la destra a volte la sinistra) e insensibilità dallo stesso lato. A volte un attacco determina problemi di equilibrio e perdita di sensibilità in diverse parti del corpo. All'inizio e per i primi tre-quattro anni gli attacchi erano distanziati, ma si sono ravvicinati e ora si presentano quasi ogni sei mesi.

Assumi farmaci per modificare la malattia?

Dopo la diagnosi ho preso l'interferone beta-1a intramuscolo perché era il più facilmente disponibile nel nostro Paese a quei tempi. Ma la cura cambia, dipende da quale tipo di interferone viene fornito alle persone con SM da parte del Ministero per la Salute.

Come è stata la scelta del farmaco da assumere?

Il mio neurologo mi ha esposto le limitate possibilità di scelta. Ho allora iniziato a reperire informazioni sui



farmaci per la SM nel mondo. Infine sono tornato dal mio neurologo e insieme abbiamo deciso per l'interferone beta-1a.

Nel tuo Paese l'accesso ai farmaci è un problema per le persone con SM?

Lo era. Da quando è stata fondata l'associazione per la SM in Palestina siamo riusciti a far sì che il Ministero per la Salute rendesse più facile l'accesso ai farmaci per la SM. Abbiamo fatto registrare una lista di farmaci essenziali nel 2008. Ora l'accesso ai medicinali è più semplice per tutte le persone che sono registrate come malati di SM in Palestina, che possono ottenerli pagando le tasse di registrazione minime mensili.

L'approccio di un professionista: Dr Ari Green, Neurologo, UCSF Multiple Sclerosis Center, San Francisco, California, USA

Il tema dei farmaci che modificano la malattia o sintomatici è affrontato al momento della visita in cui si comunica la diagnosi o successivamente?

Dipende se si tratta di una conferma di diagnosi o di una prima diagnosi. Nel primo caso si prendono in considerazione le opzioni terapeutiche. Nel caso di prima diagnosi, lasciamo che sia la persona con SM a introdurre il discorso. Molte persone vogliono

sapere come curare la loro condizione, mentre altre hanno bisogno di tempo per metabolizzare l'informazione e pensano alle domande da porre. Spesso programiamo un'ulteriore visita per discutere le opzioni terapeutiche dopo quella iniziale.

Qual è il suo approccio con una persona che vuole o deve iniziare una cura che aggrisca la malattia?

Generalmente consiglio terapie basate su particolari bisogni e sulle caratteristiche della malattia per le singole persone. Sebbene io consigli particolari terapie, presento tutte le possibilità alla persona e analizzo benefici e svantaggi di ciascuna. Soprattutto

nel caso di terapie nuove avviso le persone sui rischi e le incognite di sicurezza sul lungo periodo.

Qual è il suo approccio con le persone che chiedono un particolare farmaco che lei non necessariamente utilizzerebbe?

Sono fermamente convinto dell'importanza della partecipazione del paziente nelle decisioni sulla cura. Esporrei le ragioni dei miei consigli e ascolterei le preferenze e i ragionamenti della persona con SM. Di solito le preferenze e i desideri delle persone vengono prima della mia opinione. Il mio ruolo è quello di consulente esperto per i miei pazienti, e rifiuterei solo in caso ritenessi un programma di cura dannoso, non necessario o comunque non etico.

Qual è il suo approccio con una persona non adatta a una particolare cura, per esempio una persona con SM progressiva che richiede una prescrizione di interferone beta?

Dipende fortemente da chi stabilisce i criteri di non adeguatezza. Informo sempre la persona con SM sui dati scientifici relativi ai farmaci e al loro uso e limiti. Se una persona desidera un medicinale al di fuori delle sue indicazioni e ritengo che l'uso non sia sicuro, la avviso. Informo anche le persone assicurate quando penso che l'assicurazione non paghi il farmaco perché non rientra nelle indicazioni.

Può definire il concetto di decisione condivisa? Lo ritiene importante nelle decisioni sulla cura della SM?

La decisione condivisa è una scelta centrata sulla persona. I medici non possono prendere decisioni per i loro pazienti che riflettano i diversi bisogni individuali se non comprendono prima i desideri e le preferenze della persona - per questo bisogna ascoltare e discutere le alternative con ciascuno cercando di capire speranze, paure e preoccupazioni. Come medici non possiamo rinunciare alla responsabilità di fornire consigli e una guida, ma dobbiamo riconoscere i limiti della nostra conoscenza. Speriamo di fornire alle

persone con SM valutazioni delle prove oggettive e non ambigue, in modo da scegliere insieme le cura su misura per gli obiettivi e i desideri. Dato che le persone con SM sono sempre più informate e hanno accesso a una grande varietà di fonti, il nostro lavoro consiste nell'assicurarci che vi sia il giusto equilibrio nel valutare e interpretare le informazioni.

Quali sono i temi fondamentali che una persona con SM dovrebbe comprendere sui farmaci prima di cominciare una terapia?

Le persone con SM hanno bisogno di capire come un farmaco influenzerà la loro vita a breve e a lungo termine. Devono essere discussi gli aspetti pratici dell'assunzione di un particolare farmaco, ma anche di come si sentiranno e i rischi a breve o lungo termine. Devono comprendere i limiti delle nostre conoscenze, ma anche sapere che consigliamo una terapia solo quando i benefici superano i rischi. Alcune persone vogliono capire come il medicinale agisce nel corpo perché ciò le può rafforzare nell'idea di tenere sotto controllo la malattia, un fatto importante in molti sensi.

Molte persone vogliono sapere subito come curarsi, mentre altre hanno bisogno di tempo per pensare alle domande.

Quale ritiene che sia il fattore più importante che influenza la corretta adesione a un regime terapeutico e come possono medico e infermiere favorirla?

Le decisioni centrate sulla persona migliorano l'adesione perché siamo più sicuri di essere concentrati sui bisogni e i desideri individuali.



Il dottor Green con alcuni studenti.

Domande e risposte

Charlene Fink, Infermiera per la SM al Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research, Cleveland, Ohio, USA, risponde alle vostre domande.

D: Sono un'infermiera abbastanza inesperta nella SM. Quali sono i più comuni ostacoli all'adesione alla terapia che gli infermieri dovrebbero conoscere? Ci sono soluzioni?

R: L'adesione al farmaco è importante per gestire efficacemente la SM. Quando ricevono la diagnosi le persone sono spesso sopraffatte. Per questo è importante che l'infermiere stabilisca presto un buon rapporto terapeutico con la persona nel corso della malattia e che la persona sia coinvolta nella scelta della terapia migliore per gestire la malattia e più adatta alla routine quotidiana, insieme al lavoro e alle responsabilità familiari.

Un motivo comune per cui le persone smettono di assumere i farmaci sono gli effetti collaterali. Gli infermieri devono segnalarli e trovare semplici strategie per aiutare le persone a tollerarli e perciò massimizzare la loro adesione.

Anche se le reazioni nel sito di iniezione raramente sono gravi possono determinare una scarsa attitudine all'autoiniezione. È essenziale insegnare buone tecniche di iniezione come la rotazione del sito e la preparazione della pelle. Aghi più piccoli e più corti possono diminuire il dolore. Iniettori automatici possono essere d'aiuto per le persone con la fobia degli aghi. Comunemente si hanno sintomi similinfluenzali e cefalea con l'interferone, questi possono essere alleviati con l'uso di acetaminofene o ibuprofene prima e dopo le iniezioni.

Sull'adesione possono influire anche i problemi cognitivi, i disturbi dell'umore e la stanchezza, perciò andrebbero valutati e monitorati attentamente. La persona potrebbe richiedere il supporto della famiglia per ricordarsi le iniezioni. I farmaci e l'esercizio regolare possono aiutare la gestione dell'umore e della stanchezza, e aiutare la persona a trovare una prospettiva positiva nella sua terapia. Le iniezioni possono essere praticate presto nell'arco della

giornata se la stanchezza è maggiore la sera. Anche la scelta di un'ora fissa per le iniezioni aiuta a stabilire una routine che le rende parte della vita quotidiana.

D: Cosa posso fare per incoraggiare le persone con SM a continuare ad assumere i farmaci quando sono scoraggiate?

R: Gli infermieri hanno un ruolo chiave nell'educare e valutare le persone. È importante:

- informare la persona che l'obiettivo della terapia è prevenire ulteriori peggioramenti e che aiuterà a prevenire ulteriori attacchi e nuove lesioni.
- chiarire subito le aspettative all'inizio della cura in modo che la persona abbia un'idea realistica della terapia, per esempio se non c'è effetto sui sintomi.
- insegnare alle persone con SM che la terapia aiuta a gestire e controllare la malattia, a mantenere lo stato funzionale attuale e in ultimo a prevenire la progressione e la disabilità. La percezione di benefici da parte della persona è un elemento critico di adesione.

Gli infermieri dovrebbero ricordare alle persone che i farmaci per controllare la malattia non erano disponibili 20 anni fa e che nuove terapie continuano a essere sviluppate in ogni momento. Questo fatto può aiutare la persona a riconoscere il valore della cura.

È importante far comprendere che il medicinale può funzionare solo se viene assunto regolarmente. Un dialogo aperto durante la visita con domande su eventuali iniezioni saltate e sul perché è fondamentale. Ciò può aiutare a migliorare l'adesione. In uno studio si è visto che uno dei motivi più comuni per aver saltato le iniezioni è la dimenticanza.

Il sostegno di un membro della famiglia o di un amico può aiutare a sviluppare un'atmosfera positiva per favorire l'adesione e fornisce un supporto spesso necessario sul lungo periodo.

Glossario

Adesione

Capacità di seguire strettamente la cura.

Anticorpo monoclonale

Gli anticorpi sono proteine prodotte dal sistema immunitario per combattere agenti estranei, come quelli infettivi. Ogni anticorpo è diretto contro un particolare tipo di cellula; il corpo produce milioni di copie di uno specifico anticorpo durante la risposta immunitaria. Gli anticorpi monoclonali possono essere prodotti in grande quantità in laboratorio. Possono essere progettati per legarsi a proteine sulle normali cellule del corpo, per alterare la risposta immunitaria. In termini di produzione di farmaci questo significa che se si trovano anticorpi che si legano a cellule coinvolte nell'attacco ai neuroni e che causano l'attività della malattia nella SM, si possono sviluppare cure mirate solo per quelle cellule.

Crioconservazione

Conservare con il freddo.

Cure immunomodulanti

Cure in grado di modificare o regolare una o più funzioni immunitarie.

Cure immunosoppressive

Cure in grado di sopprimere le risposte immunitarie.

Fulminante

Si presenta improvvisamente e con grande intensità o gravità.

Iniezione intramuscolo

Un'iniezione praticata direttamente nel muscolo.

Iniezione intratecale

Un'iniezione nello spazio che circonda il midollo spinale.

Iniezione sottocutanea

Un'iniezione somministrata nel tessuto adiposo sottocutaneo.

Linfocita

Una tipologia di globulo bianco, cellula del sistema immunitario.

Malattia autoimmune

Una malattia dovuta a una risposta immunitaria eccessiva del corpo contro le sue cellule.

Sindrome clinicamente isolata

Un primo episodio neurologico, dovuto a infiammazione o demielinizzazione del tessuto nervoso. Un episodio può essere monofocale, se i sintomi si presentano in un unico sito nel sistema nervoso centrale, o multifocale se i sintomi si manifestano in più siti.

Studi controllati randomizzati

Un particolare tipo di esperimento scientifico più comunemente utilizzato per testare sicurezza ed efficacia di un intervento farmacologico. Le persone che partecipano allo studio - dopo una valutazione dell'adeguatezza e il reclutamento, ma prima dell'inizio dello studio - sono casualmente distribuite in gruppi che ricevono una delle possibili cure in esame.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

MSIF è un'organizzazione benefica
no-profit registrata 501(c)(3) IRC nello
Stato del Delaware, USA, nel 1967.

La Federazione Internazionale per la SM pubblica *MS in focus* due volte l'anno. Con un Comitato Editoriale internazionale, un linguaggio di facile accesso e l'abbonamento gratuito. *MS in focus* è disponibile per tutte le persone affette dalla SM del mondo.

Abbonamenti

Entra nel sito www.msif.org/subscribe per ricevere una copia stampata o una email d'avviso per ogni nuova edizione.

Numeri precedenti

I numeri precedenti riguardano vari temi correlati alla SM e sono disponibili gratuitamente:

- scarica o leggi online al sito www.msif.org/msinfocus
- richiedi copie stampate con un'email a info@msif.org

Ringraziamenti

La FISM desidera ringraziare Merck Serono per l'ampio sostegno che ha reso possibile la pubblicazione di *MS in focus*.

