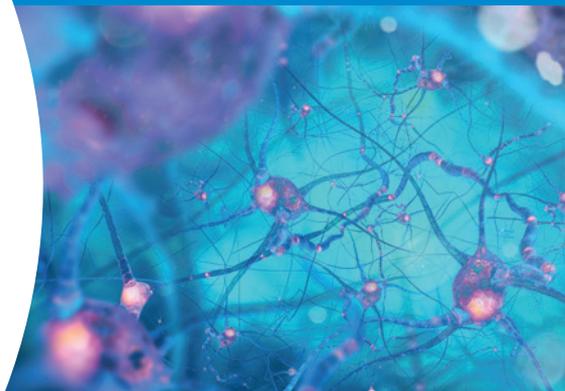


ANNO III - n° 1/2021

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



Sclerosi Multipla e Family Planning

Cristina Zuliani

Disabilità e fatica in SM, quanto incide lo stile di vita?

Serena Ruggieri

Caso clinico: COVID-19 in un paziente con Sclerosi Multipla, in trattamento con ocrelizumab

Michela Tiberio

Update sui criteri di scelta terapeutica nella Sclerosi Multipla

Giacomo Lus

ANNO III - n° 1/2021

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 1981/2019 del 14/02/2019

Direttore responsabile

Massimo Padula

Direttore editoriale

Michela Arieni

Board Editoriale

Prof. Salvatore Cottone - Ospedale Villa Sofia, Palermo

Prof. Antonio Uccelli - Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Prof. Diego Centonze - IRCCS Neuromed, Pozzilli

Progetto grafico

The Bridge One srl

Coordinamento editoriale

The Bridge One srl - Milano

Tel. +39 02 89693750 - Fax +39 02 201176

info@multiplesclerosisupdate.it

Stampa

Sincronia in Printing s.r.l.

Via C. Balbo, 30 - Legnano

Direzione, redazione e amministrazione

Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Sito Internet

www.multiplesclerosisupdate.it

Editore

The Bridge One Edizioni. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Norme per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Norme generali

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: MSU - Multiple Sclerosis Update c/o The Bridge One s.r.l. Viale Brianza, 22 - 20127 Milano.

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indice

Sclerosi Multipla e Family Planning **4**

Cristina Zuliani

Disabilità e fatica in SM, quanto incide lo stile di vita? **7**

Serena Ruggieri

Caso clinico: COVID-19 in un paziente con Sclerosi Multipla, in trattamento con ocrelizumab **14**

Michela Tiberio

Update sui criteri di scelta terapeutica nella Sclerosi Multipla **17**

Giacomo Lus

Sclerosi Multipla e Family Planning

Cristina Zuliani
Ambulatorio Sclerosi Multipla UOC di Neurologia (Mirano, VE)

La locuzione “*Family Planning*” definisce la progettazione/pianificazione delle modalità di formazione di un nucleo familiare da parte di una coppia, con particolare riferimento al numero dei figli desiderati, ai tempi ed al distanziamento del loro concepimento.

La sclerosi multipla (SM), malattia infiammatoria cronica, demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC) a genesi autoimmune, colpisce prevalentemente il sesso femminile fra i 20 ed i 40 anni⁽¹⁾, periodo che coincide con l'età riproduttiva, momento in cui si delineano i progetti di vita relativi al costruirsi una famiglia e diventare genitori. Se la decisione di avere un figlio rappresenta forse il momento più importante, impegnativo e fonte di apprensione per una coppia, lo è maggiormente se uno dei due partner, in particolare la donna, è affetto da una malattia cronica ed imprevedibile come la SM.

Il neurologo e la sua *équipe* hanno il compito di affrontare in modo proattivo tutti gli aspetti del *family planning* in rapporto alla malattia, ed aiutare il/la paziente e il proprio partner alla realizzazione del progetto di genitorialità in maniera responsabile, con un percorso condiviso che inizi già al momento della diagnosi. Verranno analizzate di seguito le tappe e le potenziali “criticità” da affrontare nel corso del *family planning* di una coppia, con particolare attenzione a: funzione riproduttiva e trattamenti per la fertilità, contraccezione, gravidanza e parto, puerperio e gestione delle terapie modificanti il decorso della malattia (*Disease Modifying Therapies* - DMTs).

La funzione riproduttiva ed i trattamenti per la fertilità

La SM non sembra di per sé compromettere la funzione riproduttiva, ma può alterarla in presenza di disfunzioni sessuali e disturbi minzionali, che possono avere un effetto negativo sui tentativi di concepimento, o in caso siano stati utilizzati farmaci immunosoppressivi citotossici, che pos-

sono ridurre la riserva ovarica (spermatogenesi nel sesso maschile). Le donne con SM hanno in media un numero minore di figli rispetto alla popolazione generale⁽²⁾, e questo dato non sembra dovuto tanto a problemi di fertilità, quanto più probabilmente alla scelta personale di evitare la procreazione o di limitare il numero delle gravidanze per problematiche psicosociali e per “paure” profonde riguardanti: la possibilità di trasmettere la malattia al figlio; il possibile effetto nocivo sul nascituro della malattia stessa e/o dei farmaci assunti; il timore di non essere in grado di svolgere i compiti parentali, soprattutto nei primi anni di vita del bambino, o di avere una ridotta aspettativa di vita e quindi non poter accompagnare i figli nella crescita⁽³⁾. Il clinico deve in modo empatico far emergere questi timori e affrontarli con un *counselling* adeguato, per aiutare la coppia a superarli. Qualora invece si presentino problemi di infertilità (mancato concepimento dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali non protetti), andranno indagati con approccio multidisciplinare le possibili cause associate alla malattia, ma anche problematiche anatomiche e/o ormonali, estese al partner. In caso la coppia prenda la decisione di accedere a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), occorre una pianificazione che tenga in considerazione come alcuni protocolli di stimolazione, che prevedono in particolare l'utilizzo degli antagonisti dell'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH), possano aumentare il rischio di recidive.

La contraccezione

Le donne con SM possono decidere di rimandare una gravidanza, o di evitarla, per motivi personali o familiari indipendenti dalla malattia; a volte invece la gravidanza deve essere posticipata su indicazione medica, in particolare quando la SM è insorta di recente o non si è ancora stabilizzata, o quando si debba utilizzare un DMT con effetti potenzialmente teratogeni o di cui si attenda il periodo di *wash-out*. In queste condizioni una contraccezione

adeguata è fondamentale. L'efficacia dei diversi tipi di contraccettivi è nelle donne con SM sovrapponibile rispetto a quanto osservato nella popolazione generale: i contraccettivi ormonali hanno l'efficacia maggiore, seguiti dai dispositivi intrauterini (IUD) e dai metodi di barriera (preservativo, diaframma). L'utilizzo dei contraccettivi orali, inoltre, non risulta favorire una riattivazione della SM, per cui le donne con SM possono utilizzarli in generale senza problemi; va prestata solo particolare attenzione in presenza di spasticità e ridotta mobilità, che possono aumentare il rischio di Trombosi Venosa Profonda (TVP), raro evento avverso legato all'utilizzo di questi farmaci ⁽⁴⁾.

La gravidanza ed il parto

Il vecchio tabù che suggeriva alle donne con SM di evitare la gravidanza per il suo effetto nocivo sul decorso della malattia si è modificato radicalmente nel corso degli anni; fondamentale, in tal senso, è stato lo studio osservazionale multicentrico PRIMIS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*) ⁽⁵⁾, che ha chiarito come la gravidanza si comporti come un modificatore naturale della malattia, che porta ad una crescente riduzione del tasso di ricadute rispetto all'anno precedente il concepimento, fino al 70% nel III trimestre. La gravidanza infatti rappresenta un periodo di immunotolleranza per la donna, come protezione dal rigetto del feto, mediato da alti livelli di estrogeni e progesterone, che agiscono sui meccanismi della risposta immunitaria con aumento delle cellule T-regolatorie (Treg) e cuna diminuzione delle cellule T pro-infiammatorie, noto come *shift* da un profilo Th1 (pro-infiammatorio) a Th2 (anti-infiammatorio) ⁽⁶⁾. Durante il puerperio il rischio di ricaduta aumenta nuovamente, per poi ritornare al livello precedente alla gravidanza, senza nel complesso determinare effetti negativi sulla progressione della disabilità nel breve e lungo termine. Sappiamo oggi che i principali fattori predittivi di riattivazione di malattia nel *post partum* sono rappresentati dal tasso di ricadute nell'anno precedente la gravidanza, la loro comparsa durante la gravidanza stessa, ed il grado di disabilità presente al momento del concepimento ⁽⁷⁾. Il Neurologo deve quindi affrontare con la coppia il tema della necessità di pianificare la gravidanza quando la malattia è stabile da almeno 1 anno in termini di attività clinica e neuroradiologica, e preferibilmente in presenza di un basso livello di disabilità ⁽⁸⁾. In assenza di altre comorbidità la SM di per sé non aumenta il rischio di complicanze ostetriche, e comporta una incidenza di aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita del neonato sovrapponibile alla popolazione generale. Anche il travaglio ed il parto non presentano maggiori problematiche, e tutte le forme di anestesia sono considerate sicure ⁽⁹⁾.



Il puerperio

Come già riportato, le donne con SM possono essere esposte a riacutizzazioni di malattia nei mesi successivi il parto. Nel percorso di *family planning* è opportuno rendere consapevole la futura madre quanto sia importante avere a disposizione ed organizzare una rete di supporto (familiare o extra-familiare) che le consenta di vivere serenamente e godere appieno le prime fasi della maternità, anche dovessero manifestarsi limitazioni fisiche o sia necessario sottoporsi a controlli medici e a terapie. Va programmata una visita nell'ultimo trimestre di gravidanza, per valutare il profilo individuale di rischio/beneficio relativamente ad allattamento e ripresa dei DMTs nel *post partum*, definendo in anticipo una strategia da condividere con la coppia.

L'allattamento

L'allattamento al seno è universalmente raccomandato nei primi sei mesi di vita, per favorire la salute del bambino e la relazione madre-figlio; inoltre, se prolungato ed esclusivo, può portare benefici a breve e lungo termine alla salute del neonato (es. riduzione del rischio di infezioni, di asma, obesità e diabete mellito di tipo 1 e 2), e contestualmente anche della madre (es. riduzione del rischio di obesità, diabete mellito tipo 2, cancro mammario e ovarico, sindrome metabolica). Il ruolo dell'allattamento al seno sull'attività di malattia è invece controverso, ma sembra essere più probabilmente neutrale. Ciononostante, nel caso in cui la donna sia il paziente affetto da SM, la possibilità di condurre in sicurezza l'allattamento dovrà essere comunque valutata con il curante. La scelta della ripresa precoce dei DMTs verso l'allattamento deve essere soppesata caso per caso nel contesto di un processo decisionale condiviso, con un *counselling* orientato verso la reintroduzione precoce della terapia nelle pazienti a maggior rischio ⁽¹⁰⁾.

La gestione delle terapie DMT

La gestione delle DMTs ha un ruolo fondamentale in tutte le tappe del *family planning*. L'attuale evidenza che il trattamento precoce riduce la disabilità a lungo termine e la disponibilità di farmaci ad alta efficacia indica di trattare la SM sempre più precocemente ed in modo incisivo; va però ricordato che la sospensione di trattamenti ad alta efficacia può esporre ad una importante riattivazione di malattia ⁽¹¹⁾. Di qui la necessità un percorso informativo ed educativo che deve iniziare già al momento della comunicazione della diagnosi, in particolare se vi è un progetto di maternità in un breve orizzonte temporale. Dal punto di vista terapeutico non esiste una chiara strategia condivisa finalizzata a minimizzare il rischio di ricadute, salvaguardando contemporaneamente la salute del feto ⁽¹²⁾; in conformità con il principio di precauzione, la pratica *standard* fino a qualche anno fa era quella di consigliare alle donne di interrompere tutti i DMTs prima di tentare di concepire, con un periodo di *washout* determinato dall'emivita del farmaco, concentrandosi però in questo modo solo sul potenziale rischio per il feto, che per alcuni farmaci è probabilmente minimo, trascurando invece i rischi per la salute della donna, che in alcuni casi possono essere sostanziali. Ora l'atteggiamento si è modificato, e la durata del *wash-out* prima del concepimento, l'utilizzo di alcuni DMTs durante la gravidanza, il tempo per la ripresa del trattamento dopo il parto in base al rischio di *rebound*

dell'attività di malattia devono essere valutati nel singolo caso ⁽¹³⁾. Anche dopo il parto l'approccio odierno è guidato in primo luogo dalle caratteristiche di malattia, ed in linea generale è raccomandata la ripresa dei DMTs il prima possibile, anche già 3 giorni dopo il parto, in presenza di un elevato rischio di riattivazione ⁽¹⁰⁾. Per quanto riguarda poi l'allattamento, il Glatiramer Acetato e l'interferone beta non passano nel latte materno e sono quindi sconsigliati sicuri, mentre non esistono dati sufficienti relativamente alle altre DMTs ⁽¹⁴⁾.

Considerazioni conclusive

La pianificazione familiare rappresenta oggi un tema centrale per chi si occupa di SM, ed è fondamentale che il clinico intraprenda e condivida con la coppia un percorso informativo ed educativo già dall'inizio della relazione terapeutica. La SM è generalmente considerata una condizione che non preclude la genitorialità, e la gravidanza è sicura sia per la madre che per il bambino, ma va pianificata attentamente in tutte le sue fasi, ed affrontata in una situazione di prolungata stabilità clinica, per ridurre il rischio di ricadute nel *post partum*. Le scelte terapeutiche devono essere frutto di un processo decisionale condiviso con la coppia, con un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio dei singoli farmaci in ognuna delle diverse fasi del percorso che va dalla progettazione di genitorialità al periodo successivo alla nascita del neonato.

Bibliografia

1. Sellner J, Kraus J, Awad A, et al. The increasing incidence and prevalence of female Multiple Sclerosis, a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):495-502.
2. Ferraro D, Simone AM, Adani G et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci*. 2017;38(8):1453-1459.
3. Lavorgna L, Esposito S, Lanzillo R, et al. Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: an exploratory online survey. *J Neurol*. 2019; 266(3): 707-716.
4. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM et al. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017;23(6):757-764.
5. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-91.
6. Tisovic K, Amezcua L. Women's Health: Contemporary Management of MS in Pregnancy and Post-Partum. *Biomedicine*. 2019 Apr 19;7(2):32.
7. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(Pt6):1353-1360.
8. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JFB et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children. *Neurol Ther*. 2018;7(2):207-232.
9. Dobson R, Dassan P, Roberts M et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019;19(2):106-114
10. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849-1858.
11. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
12. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: effect on Multiple Sclerosis, Treatment considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):974-84.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. EC- TRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
14. Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstet Med*. 2012;5(3):94-97.

Disabilità e fatica in SM, quanto incide lo stile di vita?

Serena Ruggieri

Ricercatrice Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che rappresenta la prima causa di disabilità non traumatica nei giovani adulti nei paesi occidentali (*Global Economic Impact of Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis International Federation, 2010*)

I pazienti affetti da SM vivono una condizione di disabilità fisica e psicologica e limitazioni funzionali che influenzano in maniera mutevole e con diversa gravità le attività quotidiane. Sulla base di studi di popolazione, si stima che circa il 75% delle persone con SM riferisca la presenza di problemi di mobilità ⁽¹⁾. Tra le disabilità motorie, le difficoltà nella deambulazione costituiscono una caratteristica chiaramente riconoscibile della SM nonché molto temuta dai pazienti al momento della diagnosi. La disabilità valutata in termini di compromissione della deambulazione, costituisce inoltre una caratteristica distintiva della progressione della malattia nella SM ed è una componente fondante delle scale cliniche utili alla valutazione della disabilità dei pazienti, come la scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ⁽²⁾.

Ulteriore sintomo molto comune ed invalidante della SM, è costituito dalla *fatigue* o fatica che può manifestarsi già nelle prime fasi della patologia e rappresentare anche il sintomo di esordio della stessa. La fatica ha caratteristiche molto soggettive, può influenzare l'umore, la qualità del sonno e avere un effetto negativo sulla qualità di vita dei pazienti ⁽³⁾. Data la pluralità, soggettività e variabilità della descrizione del sintomo fatica da parte dei pazienti, vi è difficoltà nel trovarne una precisa definizione, difficoltà che si estende anche nell'ambito della diagnosi e della valutazione clinica, in quanto la soggettività del sintomo fa sì che la sua percezione possa variare molto da paziente a paziente anche nell'arco della stessa giornata. In generale la fatica è descritta come un declino reversibile delle capacità

motorie e cognitive, che può verificarsi spontaneamente o essere innescato da diversi fattori. L'origine di tale sintomo non è certa ma secondo alcuni autori potrebbe generarsi nel SNC, in particolare dai motoneuroni corticali, o derivare da una ridotta attivazione muscolare a seguito di un intenso sforzo fisico, oppure esser dovuta ad una mancanza di auto-motivazione e alla conseguente sensazione soggettiva di diminuzione dell'energia mentale e/o fisica ⁽⁴⁾. La fatica può interessare fino al 90% dei pazienti con SM indipendentemente dal fenotipo clinico, con conseguente limitazione alla partecipazione nelle attività sociali, lavorative e del tempo libero.

Le conoscenze sino ora acquisite riguardo la SM sono frutto del grande impegno e sforzo compiuto dalla comunità scientifica negli ultimi decenni, per caratterizzare meglio i meccanismi patologici alla base dello sviluppo della SM, ma anche per comprendere e descrivere più precisamente il decorso clinico della patologia e le correlazioni con la progressione della disabilità e la variabilità dei sintomi.

Secondo una descrizione più ampia e inclusiva dei fenotipi clinici ⁽⁵⁾, possiamo distinguere due principali decorsi clinici della SM: Recidivante-Remittente (RR) e Progressivo (PSM). Nell'ultimo insieme possono essere inclusi sia i pazienti con forma clinica secondaria progressiva (SP) che quelli primari progressivi (PP) poiché la maggior parte delle caratteristiche cliniche, della genetica, così come dei risultati ricavati dall'analisi del liquido cerebrospinale e della risonanza magnetica sono caratteristicamente simili tra questi pazienti. Tuttavia, non è ancora completamente chiarito perché all'interno degli stessi fenotipi clinici alcuni pazienti sperimentino un decorso lieve della malattia con scarsa evidenza di deficit clinici, mentre altri mostrino una sostanziale progressione della disabilità con conseguente notevole impatto sulla qualità della vita e sulla possibilità di svolgere le normali attività quotidiane.

Gli elementi che potrebbero giocare un ruolo non solo nello sviluppo della SM ma anche nello spiegare le differenze all'interno degli stessi fenotipi clinici e nel peggioramento della disabilità includono: la carenza di vitamina D, obesità, la sedentarietà, il fumo, le abitudini alimentari scorrette e conseguenti fattori di rischio cardiovascolare⁽⁶⁾. I fattori ambientali in particolare sono agenti putativi ideali in quanto possono rendere conto di questa estrema variabilità. In effetti, il dibattito se le abitudini di vita individuali influenzino il decorso della SM è ancora oggetto di discussione e le terapie consolidate per la SM non sono solitamente integrate con informazioni specifiche sulla dieta nonché sulle abitudini di vita, se non fornite in maniera generale e guidata dalle conoscenze ottenute dalla popolazione generale e non affetta pertanto dalla malattia.

Vitamina D

La vitamina D (o calcitriolo), è una vitamina liposolubile che può essere ottenuta attraverso la dieta oppure può essere sintetizzata per via endogena nella pelle, attraverso l'esposizione ai raggi solari. L'energia luminosa, infatti, catalizza la formazione del colecalciferolo (vitamina D3) a partire dal 7-deidrocolesterolo. La vitamina D3 non è la forma attiva, ma è il precursore dell'1,25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo), ottenuto attraverso due processi di idrossilazione. Il primo si verifica nel fegato tramite la 25-idrossilasi, mentre il secondo avviene nel rene ad opera della α 1-idrossilasi.

La vitamina D, oltre ad avere un ruolo nell'omeostasi del calcio insieme al paratormone, è diventata argomento di interesse per quanto riguarda il suo ruolo nella modulazione del sistema immunitario e conseguentemente nella patogenesi della SM, sostenuta anche dalla distribuzione geografica dell'epidemiologia della malattia. Difatti, nelle regioni equatoriali, diminuiscono i casi di prevalenza della malattia che crescono invece all'aumentare della latitudine in entrambi gli emisferi.

Il ruolo centrale della vitamina D, nella SM è suggerito da diverse evidenze scientifiche quali la presenza del recettore della stessa su diverse cellule del sistema immunitario come macrofagi e cellule presentanti l'antigene (APC)⁽⁷⁾ dalla presenza di enzimi del metabolismo e catabolismo della 1,25(OH)2D in cellule come linfociti T e B⁽⁸⁾, dalla stimolazione delle cellule T-reg, con inibizione dei linfociti Th 1 e modulazione dell'infiammazione in presenza di normali livelli sierici di vitamina D⁽⁹⁾ ed infine dal ruolo che è l'1,25 (OH) 2D avrebbe nel processo di re-mielinizzazione promuovendo la differenziazione delle cellule progenitrici degli oligodendrociti⁽¹⁰⁾.

Nei pazienti con SM è stata evidenziata un'ipovitaminosi

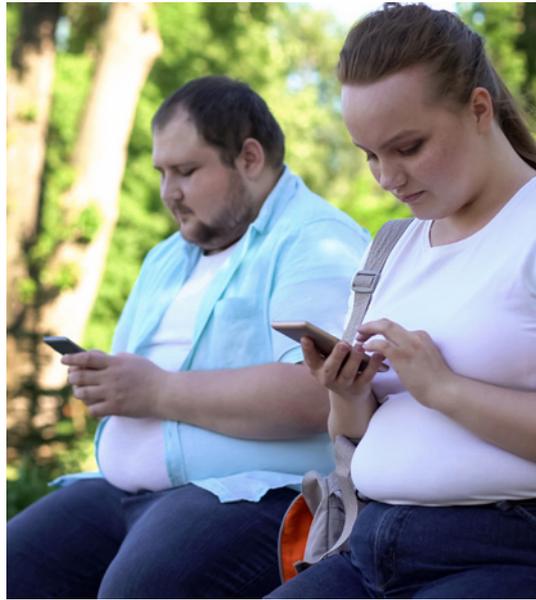
di D che potrebbe, viste le implicazioni su descritte, avere un ruolo nell'andamento della malattia. I bassi livelli di 25(OH)D (marcatore sierico della vitamina D) nel plasma sembrerebbero, correlati ad un aumento di lesioni, disabilità e severità della malattia. Alcuni studi di associazione che hanno utilizzato la risonanza magnetica e testato i livelli sierici di 25-OH-D in pazienti con SM hanno dimostrato che livelli sierici relativamente alti erano associati a una diminuzione del numero di nuove lesioni T2 e lesioni captanti gadolinio⁽¹¹⁾ suggerendo così un'azione protettiva di questa vitamina sulla componente infiammatoria della malattia. Inoltre, livelli più elevati di 25 (OH) D predicavano non solo per una ridotta attività della SM ma anche per una riduzione della velocità di progressione della disabilità nel tempo⁽¹²⁾. In un ulteriore studio longitudinale retrospettivo, sono stati misurati i livelli di 25(OH)D all'inizio del periodo di *follow-up* durato 3 anni, ed è stata valutata l'ipotesi che questi valori potessero predire il rischio di conversione alla forma SP. Attraverso diverse osservazioni è emerso, dai campioni di sangue dei pazienti, che nella forma SP i valori di vitamina D nel sangue risultavano essere più bassi (38 nmol/L) rispetto alla forma RRMS (55 nmol/L) e che all'interno del *range* fisiologico, lo stato di 25 (OH) D fosse solo significativamente associato al verificarsi di recidive nei pazienti con SM più giovani, ma non fosse associato alla disabilità o alla progressione della disabilità nel *follow-up* di tre anni⁽¹³⁾. L'effetto dei livelli di vitamina D sierici nei pazienti affetti da SM sul sintomo fatica risulta più controverso, laddove alcuni studi hanno documentato l'assenza di associazione tra i livelli sierici e la percezione della fatica⁽¹⁴⁾ mentre altri hanno rilevato come l'implementazione di vitamina D possa favorire il miglioramento di questa sintomatologia⁽¹⁵⁾.

Obesità

L'obesità è oggi considerata la pandemia del 21° secolo ed è un fattore che contribuisce allo sviluppo di diverse patologie come la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2, dislipidemie, ipertensione arteriosa, aterosclerosi e può influenzare l'andamento di patologie autoimmuni come la SM. L'eziologia dell'obesità è di natura multifattoriale in quanto può essere determinata sia da fattori genetici e da fattori ambientali, includendo abitudini alimentari e lo stile di vita sedentario. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'obesità attraverso l'indice di massa corporea (BMI, *body mass index*), laddove un BMI uguale o superiore a 25 fino a 29,99 indichi un soggetto in sovrappeso mentre valori di BMI superiori a 30 vengano definiti come obesità. Il meccanismo patogenetico che lega l'aumento del peso ai disturbi legati all'autoimmunità si basa

sull'evidenza che il tessuto adiposo, oltre alla sua funzione di sito di immagazzinamento dell'energia, produca un'ampia varietà di mediatori solubili noti come "adipocitochine", che sono coinvolti nella regolazione di numerose funzioni fisiologiche, come la regolazione dell'equilibrio energetico, sensibilizzazione all'insulina, ma anche risposta immunitaria⁽¹⁶⁾. A sostegno di ciò, la condizione di sovrappeso/obesità durante l'età infantile/adolescenziale costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di SM in vita adulta ipotizzando dunque che condizioni di eccesso di tessuto adiposo siano associate ad uno stato infiammatorio cronico con un rilascio di citochine che influenzano le risposte immunitarie. Uno studio condotto su una coorte di pazienti di sesso femminile ha mostrato come l'obesità in età adolescenziale comporti un aumento del rischio di sviluppare SM in età adulta.⁽¹⁷⁾ Questo dato è stato avvalorato da un estensivo studio di analisi di randomizzazione mendeliana (MR) per valutare se un BMI geneticamente aumentato fosse associato a un aumento del rischio di SM, confermando l'ipotesi valutata⁽¹⁸⁾.

Diversi lavori hanno inoltre cercato di comprendere l'associazione tra aumento di peso e disabilità clinica nei pazienti affetti da SM. Un recente studio ha mostrato come l'obesità e il sovrappeso possano comportare un peggioramento della disabilità. Lo studio è stato condotto associando il BMI di soggetti normopeso e sovrappeso/obesi con il rispettivo tasso di progressione della disabilità, documentando un'accelerata progressione della disabilità nei pazienti sovrappeso⁽¹⁹⁾. In un'indagine internazionale che ha coinvolto circa 2400 pazienti affetti da SM attraverso un questionario *on line*, gli autori hanno documentato come il 22.5% dei pazienti fossero sovrappeso e 19.4% obesi nonché come la presenza di obesità fosse correlata ad un aumento rischio di disabilità nonché un basso punteggio per ciò che concerneva le scale di qualità della vita⁽²⁰⁾. Un risultato simile è stato documentato in una popolazione di pazienti australiani affetti da SM, il livello di disabilità in coloro che risultavano sovrappesi/obesi (β : 0,76 (IC 95% 0,04-1,48), $p = 0,037$) o dislipidemici (β : 1,05 (IC 95% 0,07) -2,02), $p = 0,036$) era significativamente più alto rispetto a coloro che non presentavano queste comorbidità anche dopo l'aggiustamento per potenziali confondenti⁽²¹⁾. Inoltre un BMI più elevato è stato associato a una ridotta risposta alla terapia con interferone β (IFN- β) nei pazienti con SM sia nella popolazione adulta⁽²²⁾ che pediatrica⁽²³⁾, con notevoli implicazioni sulla disabilità a lungo termine. Infine, un recente lavoro di un gruppo italiano ha corroborato questi dati in maniera ulteriore cercando anche di delucidare i meccanismi che sottendono l'effetto dell'obesità sulla malattia. Gli autori hanno osser-



vato una correlazione positiva tra il BMI e l'EDSS, inoltre i pazienti obesi con forma recidivante mostravano una maggiore disabilità clinica, livelli liquorali aumentati delle molecole proinfiammatorie IL-6 e leptina e concentrazioni ridotte della citochina antinfiammatoria IL-13. Inoltre, sia i livelli sierici di trigliceridi che il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL hanno mostrato una correlazione positiva con le concentrazioni di IL-6 nel liquor. L'obesità ed il profilo lipidico alterato sono associati dunque ad una esacerbazione dell'infiammazione a livello del SNC, nonché maggiore disabilità clinica nella RR-SM al momento della diagnosi. Un aumento delle adipocitochine e dei lipidi sembra quindi mediare l'impatto negativo dell'elevata adiposità sul decorso della malattia⁽²⁴⁾.

Così come osservato nella popolazione generale, i pazienti con SM in sovrappeso presentano livelli di depressione più elevati, una capacità funzionale inferiore, maggiori livelli di fatica ed uno stato di salute globale peggiore rispetto ai pazienti con SM di peso normale⁽²⁵⁾.

Fumo di sigaretta

Il tabagismo costituisce un enorme problema di salute a livello globale in quanto causa del decesso di circa 6 milioni di persone all'anno. Il fumo è uno di quei fattori che sembrerebbe giocare un ruolo anche nella SM, in quanto ci sono differenti evidenze che mostrano come i fumatori, ma anche chi è esposto al fumo passivo, abbiano un rischio maggiore di sviluppare la patologia. In uno studio caso-controllo (5336 controlli e 2455 pazienti con diagnosi di SM) è stata valutata l'associazione tra la comparsa della patologia con l'esposizione al fumo, sia attivo che

passivo. I risultati dello studio mostravano come il 20,4% dei soggetti malati di SM fosse stato esposto al fumo sia attivo che passivo. Tra il totale dei fumatori, il 33% aveva diagnosi di SM, mentre, tra i soggetti non fumatori, ma comunque esposti al fumo negli ambienti in cui vivevano, il 12% presentava la patologia e ciò era attribuibile al fumo passivo. Nello studio è stato poi osservato che la percentuale di casi di SM correlabili con l'esposizione al fumo, saliva al 41% nel caso di quei soggetti che presentavano un noto fattore di rischio genetico per la SM (HLA-DRB1*15) ⁽²⁶⁾. Il fumo rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia e sembrerebbe inoltre contribuire alla conversione dalla forma clinicamente isolata alla forma clinicamente definita con maggiore frequenza in soggetti geneticamente predisposti. Il fumo di sigaretta sembra anche modificare il profilo immunologico nei pazienti con SM, difatti l'attività dell'indoleamina 2,3-diosigenasi risulta ridotta nei pazienti con SM fumatori con conseguente aumento della produzione di IL-6 e IL-13. Inoltre, nei pazienti fumatori sono stati evidenziati livelli maggiori di attività del sistema renina-angiotensina, con aumentata produzione di IL-17 e IL-22 e significativa diminuzione delle cellule Treg ⁽²⁷⁾.

Inoltre è stato evidenziato come l'abitudine al fumo in soggetti affetti da SM faccia progredire più rapidamente verso la forma progressiva della patologia o comunque aumenti il livello di disabilità. L'analisi includeva 728 individui che risultavano fumatori al momento della diagnosi e sono stati successivamente monitorati per tre anni. Dallo studio è emerso che ogni anno di fumo in più, a seguito della diagnosi, accelerava del 4,7% la velocità con cui i pazienti passavano dalla forma RR alla forma SP. Dal totale del campione, il 60% di questi aveva continuato a fumare anche dopo la diagnosi, mentre il restante 40% aveva smesso. Si è osservato che i pazienti che avevano continuato a fumare sperimentavano il passaggio alla forma progressiva di SM più precocemente (48 anni) rispetto ai pazienti che avevano interrotto (56 anni) ⁽²⁸⁾.

Abitudini Alimentari

A fronte di dati epidemiologici che rendono conto della variabilità della SM, del legame con l'aumento di peso in età infantile ed adolescenziale, della maggiore incidenza della malattia nei paesi occidentali, negli anni si è assistito ad un crescente interesse per la comprensione di come le abitudini alimentari possano influenzare lo sviluppo della SM e il suo decorso. Ad oggi la maggior parte delle ipotesi disponibili sostiene che la dieta possa agire sulla malattia attraverso diversi meccanismi: **(i) effetti diretti sul sistema immunitario**: la risposta infiammatoria e autoimmune può



essere modulata da specifiche modificazioni indotte nel metabolismo cellulare da diversi tipi e quantità di fattori dietetici. Ad esempio il fattore di trascrizione nucleare-kB (NF-kB) e la proteina attivatrice (AP-1) sono entrambi attivati nella SM e inducono l'espressione di diversi geni pro-infiammatori e la produzione di molecole pro-infiammatorie. Sebbene la causa della loro attivazione nella SM non sia nota, possono essere attivati anche da alcuni componenti della dieta come gli acidi grassi saturi o gli acidi grassi trans insaturi, che quindi possono essere considerati proinfiammatori ⁽²⁹⁾ **(ii) effetti indiretti attraverso la modulazione della flora intestinale**: i batteri intestinali metabolizzano alcuni componenti della dieta in acidi grassi a catena corta che possono anche agire sulle cellule immunitarie e sfavorire il bilancio delle cellule T pro-infiammatorie verso le cellule T più regolatorie. La SM è caratterizzata da una forte risposta autoimmune delle cellule T pro-infiammatorie contro il rivestimento protettivo dei neuroni, la mielina. Un aumento delle cellule T regolatorie, a seguito di produzione di acidi grassi a catena corta da parte dei batteri, potrebbe prevenire il danno mielinico.

Inoltre la dieta può determinare alterazioni della composizione batterica intestinale che possono "spostare" il sistema immunitario verso uno stato pro o antinfiammatorio ⁽³⁰⁾; **(iii) effetti sui componenti del SNC**: poiché il metabolismo alterato può influenzare il modo in cui il SNC si adatta al danno, si stanno studiando vari alimenti e diete sperimentali per i loro effetti sui neuroni e su altre cellule gliali. Le diete quindi potrebbero avere un ruolo benefico fornendo fattori protettivi su queste popolazioni cellulari ⁽³¹⁾.

Uno studio internazionale trasversale di Hadgkiss e colle-

ghi⁽³²⁾ ha studiato i comportamenti di salute e stile di vita in un campione di 2.519 pazienti affetti da SM arruolati attraverso un questionario disponibile on line. Un numero considerevole di partecipanti ha riportato diete prive di carne o latticini, un'elevata assunzione di omega-3 e integratori di vitamina D. Come discusso dagli autori, questi risultati non sono generalmente applicabili all'intera comunità SM, poiché probabilmente riflettevano un sottogruppo di pazienti motivati più inclini alla tecnologia, nonché all'apprendimento autodiretto di pratiche innovative. D'altronde diversi studi indicano come una considerevole proporzione di pazienti affetti da SM sia interessata o stia già implementando modifiche dietetiche⁽³³⁾ ed è stato documentato come i pazienti cerchino di modificare le loro abitudini alimentari verso un regime dietetico più sano e bilanciato, dopo aver ricevuto la diagnosi di malattia demielinizzante⁽³⁴⁾. Ciò è quanto mai importante, vista l'evidenza che una dieta e uno stile di vita sano siano associati a una minore disabilità e ad una riduzione di gravità dei sintomi nella SM, come dimostrato da un estensivo studio condotto su 7.639 pazienti affetti da SM in cui i soggetti che descrivevano uno stile di vita sano composto [quello in cui un individuo mantiene un BMI <25, si impegna regolarmente in attività fisica, si astiene dal fumo e consuma una dieta migliore della media (> punteggio di qualità della dieta mediana)] avevano minori probabilità di sperimentare fatica grave (0,69; 95% CI 0,59-0,81), depressione (0,53; 95% CI 0,43-0,66), dolore (0,56; 95% CI 0,48-0,67) o compromissione cognitiva (0,67; IC 95% 0,55-0,79). In particolare, i partecipanti con punteggi di qualità della dieta nel quintile più elevato, avevano livelli di disabilità inferiore rispetto agli altri gruppi⁽³⁵⁾.

Diversi lavori hanno inoltre suggerito un potenziale effetto avverso nei pazienti affetti da SM, di elevate quantità di sale assunte con la dieta specie il sale nascosto che è contenuto in prodotti che generalmente vengono consumati con più frequenza nelle diete occidentali, come carni trasformate, salse preparate, alimenti in scatola, formaggi, *fast-food*, pane confezionato e prodotti da forno. Aumentate concentrazioni di cloruro di sodio sembrerebbero infatti incrementare l'induzione delle cellule Th17 murine e umane, le quali giocano un ruolo chiave nelle malattie autoimmuni. Inoltre, è stato osservato come i modelli murini che venivano alimentati con una dieta ad alto contenuto di sale sviluppassero una forma più severa di encefalite autoimmune sperimentale⁽³⁶⁾. Partendo da questo lavoro, è stato condotto successivamente uno studio osservazionale per valutare gli effetti dell'assunzione di sodio alimentare in una coorte di pazienti con SM. I soggetti sono stati divisi in tre gruppi in base ai diversi livelli di sodio nei cam-



pioni di urina ed è emerso che i gruppi con livelli medi o elevata di sodio urinario avevano tassi di recidiva clinica rispettivamente di 2,75 e 3,95 volte maggiori rispetto al gruppo con basso apporto di sodio. Inoltre, gli individui con un apporto elevato di sodio avevano una probabilità 3,4 volte maggiore di sviluppare una nuova lesione alla risonanza magnetica. Pazienti con elevato apporto di sodio avevano, infine, una media di otto lesioni in più alla RM in sequenza T2 rispetto agli altri gruppi⁽³⁷⁾.

A tal riguardo, la dieta mediterranea (DM) basandosi sul consumo di pesce, frutta, verdura e cereali, è in effetti il regime dietetico che viene maggiormente consigliato per ridurre il quantitativo di sale, in quanto prevede un consumo moderato di alimenti contenenti sale nascosto. Recentemente, uno studio caso-controllo che mirava a indagare le associazioni tra un regime MeDi modificato e il rischio di un primo episodio clinico di demielinizzazione del SNC, ha mostrato un'associazione con un ridotto rischio di insorgenza di SM⁽³⁸⁾. Inoltre, uno studio pilota controllato randomizzato di un programma MeDi modificato per la SM ha dimostrato come i pazienti assegnati al braccio attivo, rispetto al gruppo di controllo, presentassero un declino statisticamente significativo nel livello di fatica riportato ed un miglioramento della disabilità⁽³⁹⁾.

In accordo, Weiland e colleghi hanno esplorato la fatica e la sua possibile relazione con vari fattori dietetici e di salute fisica in uno studio trasversale globale concludendo che, dopo aver corretto per il livello di disabilità e lo stato socioeconomico, la probabilità di sperimentare il sintomo fatica aumentasse proporzionalmente con la cattiva alimentazione⁽⁴⁰⁾.

Al netto di queste evidenze e per quanto diversi regimi dietetici siano stati studiati in persone affette da SM ed in modelli sperimentali animali di SM, al momento non esistono sufficienti evidenze scientifiche per prediligere un regime dietetico piuttosto che un altro. La maggior parte degli studi sull'uomo sono stati effettuati su piccoli campioni, non in cieco, sono di breve durata limitando per tanto la loro capacità di evidenziare cambiamenti clinicamente significativi.

Conclusioni

La SM è una patologia a genesi multifattoriale in cui innumerevoli fattori giocano un ruolo nello sviluppo della malattia. Certamente vi sono degli elementi su cui non è possibile incidere (fattori di rischio genetici, rischi di esposizione ambientali, etc) ma ve ne sono altrettanti in cui una corretta educazione al paziente permette di migliorare il decorso della malattia.

Da un punto di vista pragmatico e pratico, in attesa di nuove informazioni scientifiche, un'integrazione di vitamina D3 con dosi orali moderate (tra 2000 e 4000 UI/giorno) può già essere intrapresa in tutti i pazienti con SM. Un esame del sangue è utile prima dell'integrazione per controllare la calcemia iniziale e il livello sierico di vitamina D

così come un test di controllo, circa sei mesi dopo l'inizio dell'integrazione per verificare che sia stata raggiunta la zona sierica ottimale di 25-OH-D (40-60 ng/ mL) e non vi sia ipercalcemia. È di fondamentale importanza sollecitare i pazienti affinché svolgano attività all'aria aperta e si esponano seppur in sicurezza alla luce solare.

Dato che l'obesità è un fattore di rischio modificabile, l'importanza della sua influenza sull'insorgenza e sulla progressione della malattia è fondamentale per ridurre il carico fisico, emotivo ed economico della SM nella popolazione. Un peso sano può potenzialmente ottimizzare i risultati dei trattamenti in uso nella SM, nonché ridurre il carico ed i costi della malattia per il singolo paziente e per la società.

Smettere di fumare o almeno ridurre il numero di sigarette durante il giorno, è necessario per evitare l'insorgenza di altre patologie e può migliorare la qualità di vita dei pazienti con SM.

Attualmente non esistono prove sufficienti per raccomandare l'uso di routine di una dieta specifica da parte di persone con SM. Sono in corso o pianificati studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza di specifici regimi dietetici e certamente i risultati di questi studi potranno in futuro guidare le raccomandazioni cliniche.

Bibliografia

1. Motl RW (2013) Ambulation and multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 24:325-336. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.11.004>
2. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
3. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B (2012) Fatigue in multiple sclerosis — A brief review. *J Neurol Sci* 323:9-15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.007>
4. Ayache SS, Chalah MA (2017) Fatigue in multiple sclerosis — Insights into evaluation and management. *Neurophysiol. Clin.*
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, et al (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83:278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
6. Ascherio A, Munger KL (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention--An Update. *Semin. Neurol.*
7. Ascherio A, Munger KL, Simon KC (2010) Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*
8. Berge T, Leikfoss IS, Brorson IS, et al (2016) The multiple sclerosis susceptibility genes TAGAP and IL2RA are regulated by Vitamin D in CD4+ T cells. *Genes Immun.* <https://doi.org/10.1038/gene.2015.61>
9. Pierrot Deseilligny C, Souberbielle JC (2013) Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*
10. Gomez-Pinedo U, Cuevas JA, Benito-Martín MS, et al (2020) Vitamin D increases remyelination by promoting oligodendrocyte lineage differentiation. *Brain Behav.* <https://doi.org/10.1002/brb3.1498>

11. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al (2012) Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ana.23591>
12. Ascherio A, Munger KL, White R, et al (2014) Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>
13. Muris AH, Rolf L, Broen K, et al (2016) A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*
14. Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, et al (2013) The relation between Vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci*
15. Beckmann Y, Türe S, Duman SU (2020) Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J* 11:65–72. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00191-0>
16. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y (2014) Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.*
17. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A (2009) Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0>
18. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, et al (2016) Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002053>
19. Paz-Ballesteros WC, Monterrubio-Flores EA, de Jesús Flores-Rivera J, et al (2017) Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Overweight in Multiple Sclerosis: Disability Progression. *Arch Med Res*. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.002>
20. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al (2016) Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. *PLoS One* 11:e0148573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148573>
21. Tettey P, Siejka D, Simpson S, et al (2016) Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. <https://doi.org/10.1159/000442203>
22. Kvistad SS, Myhr KM, Holmøy T, et al (2015) Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.09.008>
23. Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, et al (2019) Association of Obesity with Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1997>
24. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, et al (2020) Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. <https://doi.org/10.1177/1352458519853473>
25. Cambil-Martín J, Galiano-Castillo N, Muñoz-Hellín E, et al (2016) Influence of body mass index on psychological and functional outcomes in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Nutr Neurosci*. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000156>
26. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L (2016) Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler*. <https://doi.org/10.1177/1352458515609794>
27. Correale J, Farez MF (2015) Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: Two different pathways are involved. *J Neuroimmunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.03.006>
28. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, et al (2015) Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1788>
29. Riccio P, Rossano R (2015) Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. <https://doi.org/10.1177/1759091414568185>
30. Bhargava P, Mowry EM (2014) Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*
31. Procaccini C, Santopaolo M, Faicchia D, et al (2016) Role of metabolism in neurodegenerative disorders. *Metabolism*.
32. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, et al (2013) Methodology of an international study of people with multiple sclerosis recruited through web 2.0 platforms: Demographics, lifestyle, and disease characteristics. *Neurol Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2013/580596>
33. Brenton JN, Goldman MD (2016) A study of dietary modification: Perceptions and attitudes of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 8:54–57. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.04.009>
34. Russell RD, Lucas R, Brennan V, et al (2018) Reported changes in dietary behavior following a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination. *Front Neurol*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00161>
35. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, et al (2018) Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology* 90:e1–e11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004768>
36. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al (2013) Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH 17 cells. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature11868>
37. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, et al (2015) Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307928>
38. Black LJ, Rowley C, Sherriff J, et al (2019) A healthy dietary pattern associates with a lower risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination. *Mult Scler J* 25:1514–1525. <https://doi.org/10.1177/1352458518793524>
39. Katz Sand I, Benn EKT, Fabian M, et al (2019) Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101403>
40. Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH, et al (2015) Clinically Significant Fatigue: Prevalence and Associated Factors in an International Sample of Adults with Multiple Sclerosis Recruited via the Internet. *PLoS One* 10:e0115541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115541>

Caso Clinico paziente covid (prima linea)

Michela Tiberio
UOC Neurologia - OC Castelfranco Veneto

Background La pandemia da SARS-CoV-2 rappresenta un'emergenza sanitaria per tutti i paesi. La malattia, denominata COVID-19, decorre in maniera lieve o asintomatica nella maggioranza dei pazienti, ma una quota, pari a circa il 15% degli individui affetti, può avere un andamento severo, con insufficienza respiratoria e necessità di supporto ventilatorio. I pazienti anziani e/o quelli con comorbidità cardiocircolatorie e respiratorie sono ritenuti più suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e maggiormente a rischio di gravi complicazioni. Per le persone affette da patologie croniche autoimmuni, come la Sclerosi Multipla (SM), non sembra esserci invece un aumentato rischio di contrarre l'infezione, ma il suo decorso potrebbe essere condizionato dai farmaci immunomodulanti/immunosoppressori utilizzati (disease-modifying therapies o DMT).

Nel dicembre 2018 un uomo di 45 anni veniva ricoverato per una mielite cervicale acuta, inquadrabile come una sindrome clinicamente isolata (*clinically isolated syndrome* o CIS), per l'evidenza radiologica di 3 alterazioni di segnale a livello cervico-dorsale, di cui una con presa di contrasto, in presenza di bande oligoclonali IgG sul liquor e negatività del quadro radiologico cerebrale. Tre mesi dopo, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) di controllo metteva in luce nuove alterazioni di segnale iperintense in T2/FLAIR a livello midollare e la comparsa di altre in sede cerebrale (Figura 1 A-B), consentendo quindi di soddisfare il criterio della disseminazione spaziale e porre diagnosi di Sclerosi Multipla. Il paziente era in sovrappeso e si riscontrava inoltre un diabete mellito di tipo 2, che richiedeva terapia ipoglicemizzante orale. In considerazione dei fattori prognostici negativi, in particolare l'esordio con sintomatologia spinale e il sesso maschile, veniva avviata terapia di seconda linea con natalizumab, dopo aver verificato la negatività degli anticorpi anti-JCV. Alla quarta infusione di natalizumab, a metà agosto 2019, il paziente manifestava una reazione allergica, caratterizzata da pallore, sudorazio-

ne, ipotensione e algie toraciche per cui la terapia veniva interrotta. La ricerca degli anticorpi anti-natalizumab dava esito positivo. In attesa dello *switch* terapeutico verso ocrelizumab, a inizio ottobre 2019, si verificava una recidiva di mielite, con parestesie all'emisoma destro, impaccio motorio alle mani e disturbi sfinterici di tipo ritentivo, per cui il paziente era trattato con steroide ev ad alte dosi per complessivi sette giorni, cui seguiva la prima infusione di ocrelizumab. Al momento dell'inizio del trattamento la disabilità del paziente, espressa attraverso la Scala Espansa sullo Stato di Disabilità (*Expanded Disability Status Scale* o EDSS), era pari a 3.0. La terapia risultava ben tollerata e nei mesi successivi il paziente veniva sottoposto a regolari controlli clinici e bioumorali, comprensivi questi ultimi dell'immunofenotipo linfocitario. In particolare, l'esame del marzo 2020, effettuato a distanza di 5 mesi dalla prima infusione di ocrelizumab, dimostrava la persistente deplezione delle cellule CD19⁺CD20⁺, pari a 0.02/mm³; i valori delle immunoglobuline (IgG, IgM e IgA) risultavano nei limiti di norma. Ad aprile 2020 il paziente iniziava a lamentare astenia diffusa e sudorazione mattutina, se-

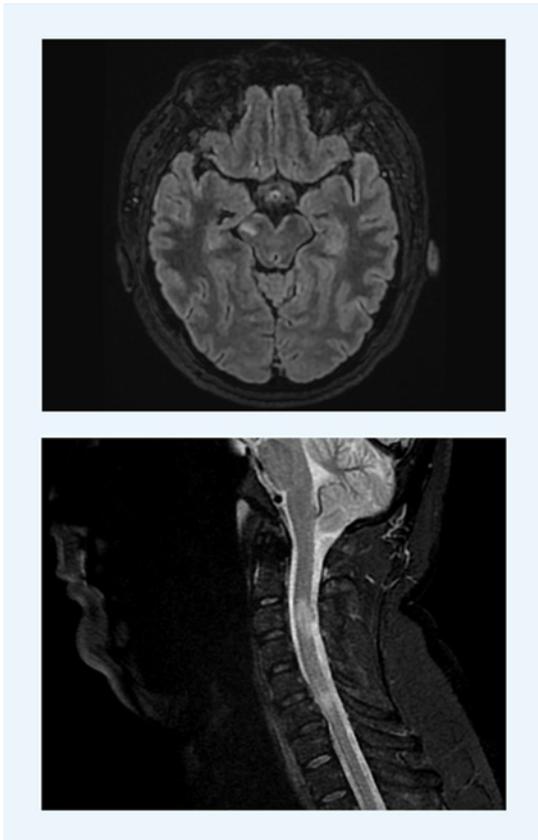


Fig.1 A-B - RMN encefalo e rachide cervicale: presenza di placca mesencefalica destra e due placche cervicali, a livello C3-C4 e C6 (A, sequenze FLAIR; B, sequenze STIR).

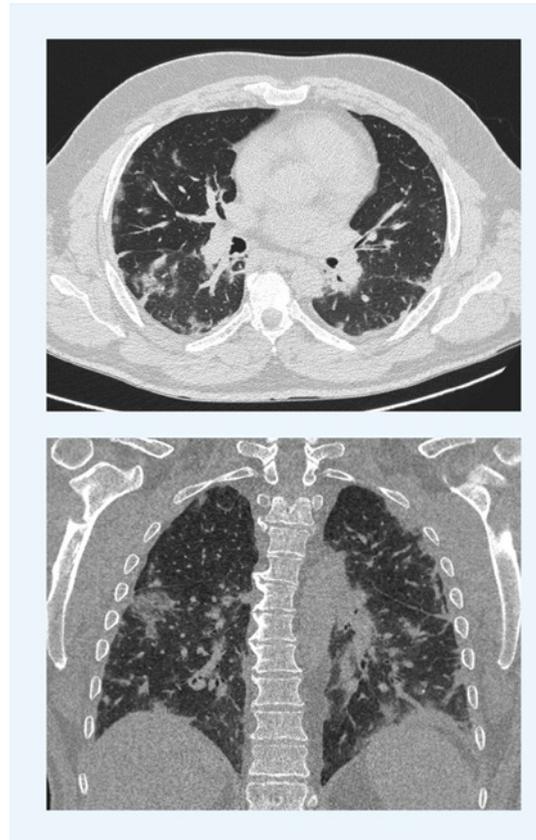


Fig.2 A-B - TC torace: diffusi addensamenti a vetro smerigliato sparsi a entrambi i polmoni (A, sezione assiale; B, sezione sagittale).

guiti dalla comparsa di iperpiressia, tosse secca e dispnea ingravescenti, per cui accedeva al locale Pronto Soccorso. Il tampone molecolare per SARS-CoV-2 risultava positivo e la radiografia del torace rilevava plurime chiazze di addensamento parenchimale bilateralmente. La TC torace confermava la presenza di diffusi addensamenti a vetro smerigliato sparsi a entrambi i polmoni, specie in sede mantellare e ai lobi inferiori (Figura 2 A-B). Gli esami bioumorali evidenziavano una lieve linfopenia ($= 0.89 \times 10^9/L$, range 1.10-4.50) e un modesto incremento della proteina C reattiva (3.59 mg/dL, range 0-0.5). Nel corso del ricovero che seguiva il paziente veniva trattato con terapia antibiotica, antivirale e steroidea (prednisone), oltre a idrossiclorochina (quest'ultima compresa nel protocollo ospedaliero allora in uso, durante la prima ondata della pandemia COVID-19). Il quadro respiratorio, dopo una fase iniziale che richiese ossigenoterapia, migliorò rapidamente nel corso dei giorni. Dopo negativizzazione del tampone molecolare, confermato in due occasioni a distanza di due giorni, il paziente veniva dimesso, con indicazione a proseguire l'isolamento domiciliare per ulteriori

2 settimane. Il controllo radiografico del torace, effettuato a circa un mese dalla dimissione, non evidenziava alterazioni densitometriche pleuropolmonari a focolaio; il paziente era asintomatico, pur mostrando all'emogasanalisi una lieve residua insufficienza ipossiémica. Dal punto di vista neurologico, sia durante la fase acuta del COVID-19 che nelle settimane successive, le sue condizioni cliniche si sono mantenute stazionarie (EDSS = 2.0) e anche la RMN di controllo, effettuata a maggio 2020, ha dimostrato la stabilità neuroradiologica. La seconda infusione di ocrelizumab è stata effettuata a giugno 2020, senza complicazioni.

La pandemia da COVID-19 ha sollevato molti dubbi sul rischio delle persone affette da SM, sia per la malattia autoimmune in sé che soprattutto per i diversi DMT utilizzati. I dati raccolti finora sembrano dimostrare che gli individui con SM rispondono al SARS-CoV-2 in maniera simile alla popolazione generale e che la severità dell'infezione è influenzata da età e comorbidità, tra cui diabete e obesità. Inoltre, sono a maggior rischio di infezione severa i pazienti con una più alta disabilità o un decorso progressivo della

malattia. Non è ancora del tutto chiaro se e come i DMT influenzino la suscettibilità all'infezione e la sua gravità, ma si ritiene che la maggior parte di essi non incida sul decorso del COVID-19. Infatti, la risposta all'infezione da SARS-CoV-2 coinvolge in primis il sistema immunitario innato e il repertorio delle cellule T CD8, sui quali la gran parte dei farmaci per la SM ha un effetto piuttosto limitato. Maggiori perplessità riguardano le persone SM in trattamento con farmaci depletivi, tra i quali gli anticorpi anti-CD20. Questi ultimi sono entrati nell'armamentario terapeutico, rituximab prima (tuttora *off-label*), ocrelizumab in tempi più recenti e a breve anche ofatumumab, dimostrando di avere un impatto diretto sulla risposta immunitaria indotta dalle cellule B e un effetto indiretto sull'immunità T-mediata. L'analisi dei pazienti in terapia con ocrelizumab ha fornito dati non del tutto univoci.

Vi sono evidenze, ad esempio, che i pazienti trattati con ocrelizumab siano a maggior rischio di ospedalizzazione con COVID-19 e di trattamento intensivo rispetto ai pazienti trattati con altri DMT, anche se il tasso di mortalità risulterebbe sovrapponibile.

Alcuni autori, esaminando una coorte francese, hanno confermato quali fattori di rischio per una infezione più severa l'età, l'obesità e la disabilità, senza evidenziare invece un'associazione con specifici DMT. Analoghe conclusioni sono emerse dall'analisi del registro nordamericano (COViMS), ma gli esperti suggeriscono alla fine cautela nell'avviare una terapia depletiva in epoca pandemica, per l'effetto intenso e prolungato sul sistema immunitario, oltreché per il rischio di un tasso ridotto di sieroconversione e sieroprotezione dopo vaccinazione. L'integrità del repertorio linfocitario B non sembra essere quindi un requisito necessario per il superamento dell'infezione. Alcuni autori si sono spinti addirittura a ipotizzare un ruolo protettivo dell'immunosoppressione, avanzando l'ipotesi che la persistenza di cellule B negli organi linfoidi secondari, in associazione con una risposta immunitaria depleta in periferia e con una ridotta produzione di Interleukina-6,

possa avere un ruolo favorevole. Bisogna tenere presente inoltre che la deplezione di cellule B non influenza verosimilmente il danno vascolare e lo stato di ipercoagulabilità, responsabili di gran parte della morbilità e mortalità legata al COVID-19.

Nel nostro paese, i dati preliminari su oltre 200 pazienti con SM, che avevano sviluppato il COVID-19, raccolti attraverso la piattaforma MuSC-19, avevano fornito inizialmente elementi abbastanza rassicuranti sul rischio connesso ai vari trattamenti farmacologici. La casistica più ampia e completa, raccolta dagli stessi ricercatori, riferita a una coorte di oltre 800 pazienti, ha evidenziato che la maggior parte degli individui sviluppa una forma lieve di COVID-19, mentre coloro che assumono terapie immunodepletive risulterebbero a maggior rischio di un'infezione severa.

Il caso qui illustrato è quello di un paziente affetto da SM, in trattamento con ocrelizumab, che ha sviluppato un'infezione severa da COVID-19, tale da richiedere l'ospedalizzazione, pur senza necessità di supporto ventilatorio invasivo. Il paziente presentava inoltre altri fattori di rischio, quali il sovrappeso e il diabete mellito. L'infezione respiratoria, trattata con politerapia, è rapidamente migliorata e ha avuto nel complesso un decorso breve e favorevole.

La SM è una malattia cronica, il cui trattamento ha un effetto sulla risposta immunitaria e può associarsi a una maggiore probabilità di infezione. Il rischio infettivo, soprattutto nel periodo attuale di pandemia COVID-19, deve essere valutato in rapporto alle conseguenze di un trattamento subottimale della SM o addirittura di una inerzia terapeutica, che possono portare all'accumulo irreversibile di disabilità.

Mai come in questo periodo storico è necessario continuare con la raccolta dati e allargare quanto più possibile gli studi epidemiologici, in uno sforzo comune, per definire l'impatto del COVID-19 sulle persone affette da SM, in rapporto ai diversi trattamenti farmacologici, e verificare l'efficacia dei vaccini contro SARS-CoV-2.

Bibliografia

- Filippi M, et al. *Therapeutic recommendations and seasonal influenza vaccine for multiple sclerosis patients in treatment with ocrelizumab: an expert consensus.* *J Neurol* 2021; 20: 1-4.
- Laroni A, et al. *COVID-19 in patients with multiple sclerosis undergoing disease-modifying treatments.* *Mult Scler.* 2020; 1352458520971817.
- Louapre C, et al. *Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis.* *JAMA Neurol* 2020; 77: 1079-1088.
- Luna G, et al. *Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies.* *JAMA Neurol* 2020; 77: 184-191.
- Novi G, et al. *COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role?* *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102120.
- Sormani MP, et al. *An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis.* *Lancet Neurology* 2020; 19: 481-482.
- Sormani MP, et al. *Disease-Modifying therapies and Coronavirus Disease 2019 severity in Multiple Sclerosis.* *Ann Neurol* 2021; Jan 21 (online ahead of print).

Update sui criteri di scelta terapeutica nella Sclerosi Multipla

Giacomo Lus

Centro per la Sclerosi Multipla II Clinica Neurologica, Università della Campania "L. Vanvitelli"

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce più di 2 milioni di persone in tutto il mondo: sono coinvolti principalmente i giovani adulti, con un'età media di esordio di 30 anni prevalentemente di sesso femminile. La prognosi a lungo termine, specie negli studi di storia naturale di malattia, è sfavorevole: a 25 anni dalla diagnosi, circa la metà dei pazienti presenterà disturbi nell'autonomia deambulatoria e/o disturbi della cognitivtà. I fattori di rischio della SM sono ancora in gran parte sconosciuti, sebbene lo siano ritenuto essere una combinazione di suscettibilità genetica e fattori ambientali. Trattandosi di una malattia autoimmune, la SM si manifesta quando i componenti del sistema immunitario del paziente attraversano la barriera emato-encefalica (BBB), continuando l'infiammazione nel comparto encefalico sino alla demielinizzazione neuronale. Il conseguente danno neuropatologico sono le aree di demielinizzazione chiamate placche che

possono localizzarsi sia nella materia bianca che in quella grigia in tutto il sistema nervoso centrale: la demielinizzazione corticale nella materia grigia, come il proencefalo e il cervelletto, può verificarsi anche nelle prime fasi della malattia e ciò è più diffuso nei pazienti con forme progressive di SM, in cui è possibile un coinvolgimento corticale in più del 60% della corteccia. La SM può manifestarsi con differenti fenotipi clinici: sindrome clinicamente isolata (CIS), SM recidivante-remittente (RRMS), SM secondaria progressiva (SPMS) e SM progressiva primaria (PPMS). Tali definizioni cliniche, più volte ed anche recentemente riviste, hanno fondamentalmente lo scopo di meglio classificare i pazienti sia dal punto di vista demografico, per una migliore valutazione di gruppi omogenei all'interno di trials clinici e, soprattutto, per monitorare l'andamento di malattia e personalizzare i trattamenti in rapporto all'andamento clinico. È anche per questo che, per cercare di intercettare la malattia il più precocemente possibile, negli ultimi anni sono state aggiunte le forme CIS, riconosciute



come la prima presentazione clinica della SM che deve ancora soddisfare i criteri diagnostici della SM. Se la CIS diventa clinicamente attiva e soddisfa i criteri diagnostici, al paziente viene diagnosticata la SMRR, che è caratterizzata da *deficit* neurologici noti come recidive che possono durare per giorni o settimane. Nei pazienti con RRMS, c'è spesso una progressione della disabilità clinica che può instaurarsi in 10-15 anni dall'esordio permettendo di diagnosticare una SPMS. Approssimativamente il 5% -15% di tutti i pazienti con SM verrà classificato come affetto da PPMS, un forma progressiva sin dall'esordio, con una progressione graduale della disabilità neurologica.

Sebbene la diagnosi precoce e accurata sia fondamentale, non esiste un singolo test diagnostico per la SM. La diagnosi si basa invece su una miriade di informazioni tra cui la storia clinica e la presentazione, la risonanza magnetica e le analisi del sangue e del liquor (CSF). Le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili potendo essere rappresentative di numerosi sistemi funzionali: poiché la SM è una malattia del SNC, i sintomi non sono omogenei e variano ampiamente tra i pazienti. I sintomi possono coinvolgere le vie sensoriali, motorie, visive e del tronco cerebrale, a seconda della localizzazione della lesione.

Quando un paziente presenta sintomi indicativi di SM, è indispensabile una valutazione MRI che attualmente rappresenta lo strumento più importante per la diagnosi precoce della SM. La risonanza magnetica non solo può aiutare a confermare la diagnosi, ma può anche aiutare nella diagnostica differenziale.

L'attuale scenario terapeutico

Gli attuali trattamenti per la SM cercano di modificare il decorso della malattia, gestire le ricadute e gestire i sintomi in corso. Le terapie modificanti la malattia (DMT) hanno lo scopo di sopprimere l'infiammazione del SNC e ridurre i tassi di esacerbazione; la maggior parte sono quindi principalmente indicate nel trattamento della RRMS.

I primi DMT, approvati nel 1993, erano 3 diversi preparati di interferone beta (IFN β). Poco dopo è stato approvato anche il glatiramer acetato (GA). Queste approvazioni hanno successivamente innescato un'intensa ricerca farmaceutica, che ha portato alle numerose opzioni oggi disponibili che hanno diversi meccanismi di azione e obiettivi sui meccanismi di malattia.

La strategia di trattamento più comune per i pazienti con SMRR è una monoterapia iniettabile come IFN β o GA. IFN β ha diverse formulazioni, tra cui IFN β -1a, IFN β -1b e IFN β -1a pegilato recentemente approvato. Questa ultima formulazione di IFN β è progettata per essere più conveniente per i pazienti, con somministrazione solo una vol-

ta ogni 2 settimane, ed è associata a un minor numero di effetti avversi segnalati (EA). IFN β induce un effetto antinfiammatorio inibendo l'attivazione dei linfociti T e diminuendo l'attività delle metalloproteinasi della matrice. GA ha effetti antinfiammatori simili a quelli dell'IFN β , poiché induce cellule T antinfiammatorie mentre sottoregola le cellule T infiammatorie. Dall'approvazione iniziale di GA, sono diventate disponibili 2 versioni generiche aggiuntive, compresa una formulazione presa 3 volte alla settimana invece che al giorno.

Il primo trattamento orale, fingolimod, è stato introdotto nel 2010; è anche l'unico DMT approvato per il trattamento della SM in pazienti pediatrici di età superiore a 10 anni. Fingolimod è un analogo della sfingosina; agisce alterando la migrazione e il sequestro dei linfociti nei linfonodi. Successivamente sono stati approvati altri modulatori di sfingosina orale, tra cui siponimod nel 2019 e ozanimod nel 2020.

La teriflunomide, un farmaco orale che inibisce la biosintesi della pirimidina, provocando un'interruzione dell'interazione tra le cellule T e le cellule presentanti l'antigene, è stata introdotta nel 2012. Dimetilfumarato (DMF) è stato introdotto nel 2013; attiva le vie del fattore 2 correlate al fattore nucleare eritroide 2. Il DMF ha un'elevata efficacia ma è associato a un alto tasso di eventi avversi gastrointestinali (GI). Ciò ha portato allo sviluppo e all'approvazione del diroximel fumarato, che ha lo stesso metabolita farmacologicamente attivo del DMF - monometil fumarato (MMF) - ma un minor numero di eventi avversi gastrointestinali associati. Quindi, nel 2020, l'MMF è stato approvato, dimostrando anche un minor numero di eventi avversi gastrointestinali rispetto a DMF.

Il trattamento orale più recente, la cladribina, ha effetti immunosoppressori derivati dall'inibizione della sintesi del DNA; è stato approvato dalla FDA nel 2019. A causa del suo profilo di sicurezza, la cladribina è raccomandata solo per i pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad altre terapie. Tuttavia, la cladribina è considerata altamente efficace, con uno studio che ha dimostrato che il 75% dei pazienti che l'hanno assunto rimane senza ricadute fino a 2 anni dopo il trattamento.

L'ultima categoria di opzioni terapeutiche include le infusioni endovenose. La maggior parte di questi agenti sono anticorpi monoclonali (mAbs) che sopprimono il sistema immunitario agendo contro le cellule B. Approvato nel 2005, il primo è stato natalizumab, un mAb che si lega a una componente cellulare dei linfociti e non attraversa la barriera emato-encefalica. Natalizumab ha mostrato un aumento significativo dell'efficacia del trattamento rispetto agli iniettabili; tuttavia, c'è stato anche un sostanziale

aumento degli eventi avversi, come la leucoencefalopatia multifocale progressiva, un'infezione potenzialmente mortale. Altri mAb approvati sono alemtuzumab e ocrelizumab. Alemtuzumab ha come target le cellule che esprimono CD52, comprese varie cellule T e B, cellule natural killer e monociti. Ocrelizumab coinvolge il CD20, un marcatore dei linfociti B, che porta all'esaurimento dei linfociti B. Il mitoxantrone, un'altra terapia endovenosa utilizzata sino ad alcuni anni fa ed ora molto meno, agisce utilizzando diversi meccanismi per indurre la soppressione immunitaria, tra cui l'inibizione della topoisomerasi, l'intercalazione del DNA e la soppressione della secrezione di citochine e delle cellule immunitarie. Sebbene sia disponibile per l'uso nella SM, il mitoxantrone è raccomandato solo come trattamento di "ultima risorsa" a causa dell'elevata frequenza di eventi avversi associati, tra cui cardiomiopatia e tumori maligni.

Sfide terapeutiche e direzioni future

Una delle difficoltà maggiori nell'attuale spettro di trattamenti per la SM è la mancanza di biomarcatori affidabili per identificare le migliori terapie per pazienti specifici. Tuttavia, i nuovi marcatori trovati nel liquido cerebrospinale e nel siero del sangue in studi preliminari offrono risultati promettenti. Ad esempio, è stato scoperto che quando si verifica una disabilità neurologica, molte proteine cellulari strutturali, comprese le catene leggere dei neurofilamenti (NFL), vengono rilasciate nel liquor. È stato dimostrato che le NFL sieriche (sNFL) sono strettamente correlate ai livelli di CSF, il che è importante, dato che il campionamento del CSF deve essere eseguito con la puntura lombare e le punture lombari ripetute non possono rientrare nella pratica clinica. In uno studio di 12

anni concluso di recente, è stato dimostrato che i livelli di sNFL sono associati all'età, al sottotipo di malattia, alle recidive, all'atrofia cerebrale, all'attività della malattia e al trattamento con DMT.

Sebbene i primi risultati per alcuni biomarcatori emergenti siano convincenti, il panorama della SM è ancora caratterizzato nel complesso da una mancanza di biomarcatori comprovati. Pertanto, la decisione su come trattare un paziente specifico dipende dalle caratteristiche della malattia e dalle preferenze del paziente e del medico. Date le complessità della SM e le difficoltà nel processo decisionale sul trattamento quando si considerano i DMT, l'*American Academy of Neurology* (AAN) ha rilasciato linee guida nel 2018, comprendenti 30 raccomandazioni per assistere i medici quando iniziano, cambiano e interrompono i DMT per i loro pazienti. Gli autori delle linee guida, tuttavia, hanno riconosciuto che le raccomandazioni sono emerse dai risultati a breve termine degli studi e che l'eterogeneità della popolazione mondiale affetta da SM non è perfettamente replicata nel pool di pazienti negli studi randomizzati.

L'AAN ha anche fornito suggerimenti per ricerche future per migliorare il processo decisionale per la selezione DMT; i suggerimenti includono studi comparativi che includono valutazioni in diverse sottopopolazioni di SM; analisi dei benefici dei DMT nei pazienti con SPMS; confronto tra DMT per il trattamento della SM con alta attività; confronto tra i DMT nel trattamento delle CIS.

Oltre alle sfide nella selezione del trattamento, permangono difficoltà riguardanti la terminologia clinica, in particolare quando si tratta dell'emergente spettro terapeutico per la SPMS. Sebbene le caratterizzazioni fenotipiche siano ampiamente utilizzate, l'incongruenza è aumentata



riguardo al modo in cui questi termini vengono applicati, in particolare dalle autorità regolatrici, inclusi i termini “attività”, “progressione” e “peggioremento”. La terminologia standardizzata aiuta a facilitare la comunicazione tra i medici, ridurre l’eterogeneità nelle popolazioni reclutate per le sperimentazioni cliniche e applicare i risultati degli studi clinici alla popolazione di pazienti più adeguata. Nel 2020, il Comitato consultivo internazionale sugli studi clinici nella SM ha rilasciato un chiarimento sulla definizione di attività per SPMS, affermando che la definizione completa di attività dovrebbe essere utilizzata e dovrebbe includere anche ricadute o caratteristiche di *imaging* di attività infiammatoria.

In precedenza, molte agenzie regolatrici come la FDA avevano limitato la definizione di “attività” alle ricadute cliniche e non menzionavano l’attività di risonanza magnetica. Oltre a includere l’attività di risonanza magnetica, le autorità dovrebbero anche specificare un periodo di tempo per l’attività della malattia, che è fondamentale per un processo decisionale efficace. Sebbene un periodo di tem-

po definito non sia mai stato specificato nelle definizioni originali di SPMS, il comitato ha raccomandato di riaffermare l’attività della malattia ogni anno (come minimo) per monitorare i cambiamenti nel tempo. Oltre alla definizione di “attività”, il comitato ha raccomandato ai medici di utilizzare il termine generale “peggioremento” per definire qualsiasi aumento di menomazione o disabilità come risultato delle ricadute, e riservare il termine “progressione” ai pazienti nella fase progressiva della SM. Man mano che la nostra comprensione dell’esordio e della progressione della malattia continuerà ad essere sempre meglio definito così lo sarà il panorama dei trattamenti: uno scenario ottimistico, ma che porterà a decisioni sempre più difficili da prendere da parte di operatori e pazienti nella selezione delle terapie ottimali. Tuttavia, continuando a migliorare le tecnologie di *imaging* e diagnostiche e standardizzando le definizioni cliniche e i procedimenti degli studi clinici, possono emergere prognosi più accurate e più chiare alla diagnosi, aiutando lo sviluppo di algoritmi di trattamento più affidabili.

Bibliografia

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMr1401483.
2. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
3. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-558. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
4. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
5. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
8. Inglese M, Petracca M. MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):249-255. doi: 10.1097/WCO.0000000000000559.
9. Zivadinov R, Raj B, Ramanathan M, et al. Autoimmune comorbidities are associated with brain injury in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(6):1010-1016. doi: 10.3174/ajnr.A4681.
10. Moss BP, Rensel MR, Hersh CM. Wellness and the role of comorbidities in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):999-1017. doi: 10.1007/s13311-017-0563-6.
11. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology.* 2017;89(24):2455-2461. doi: 10.1212/WNL.0000000000004716.
12. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74(13):1041-1047. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.
13. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):181-187. doi: 10.1136/jnnp-2014-310051.

14. Goischke H-K. Comorbidities in multiple sclerosis—a plea for interdisciplinary collaboration to improve the quality of life of MS patients. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:39-53. doi: 10.2147/DNND.S204555.
15. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555.
16. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2016;22(6 Suppl):S141-S150.
17. Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2013;16(5):639-647. doi: 10.3111/13696998.2013.778268.
18. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work.* 2015;52(4):725-734. doi: 10.3233/WOR-152200.
19. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53-58. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z.
20. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing multiple sclerosis: treatment initiation, modification, and sequencing. *Can J Neurol Sci.* 2018;45(5):489-503. doi: 10.1017/cjn.2018.17.
21. Hendin B, Naismith RT, Wray SE, et al. Treatment satisfaction significantly improves in patients with multiple sclerosis switching from interferon beta therapy to peginterferon beta-1a every 2 weeks. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1289-1297. doi: 10.2147/PPA.S157317.
22. Saleem S, Anwar A, Fayyaz M, et al. An overview of therapeutic options in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cureus.* 2019;11(7):e5246. doi: 10.7759/cureus.5246.
23. Lamb YN. Ozanimod: first approval. *Drugs.* 2020;80(8):841-848. doi: 10.1007/s40265-020-01319-7.
24. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, et al; EVOLVE-MS-2 Study Group. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs.* 2020;34(2):185-196. doi: 10.1007/s40263-020-00700-0.
25. Wynn D, Lategan TW, Sprague TN, et al. Monomethyl fumarate has better gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102335. doi: 10.1016/j.msard.2020.102335.
26. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):365-377. doi: 10.1097/WCO.0000000000000700.
27. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90(17):777-788. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
28. Cantó E, Barro C, Zhao C, et al. Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. *JAMA Neurol.* 2019;76(11):1359-1366. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2137.
29. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, et al; International Advisory Committee on Clinical Trials in MS. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: a clarification. *Neurology.* 2020;94(24):1088-1092. doi: 10.1212/WNL.0000000000009636.

La scelta equivalente² con il paziente in mente

L'impegno di VIATRIS nella Sclerosi Multipla



CopemyTRI® 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro

CLASSE A | RR NOTA 65 | Prezzo al pubblico: 859,40 €

BIBLIOGRAFIA 1. CopemyTRI®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Public Assessment Report Scientific discussion Glatiramer acetate Mylan 40 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) NL/H/3777/001/DC, 18 January 2018 (https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3777_001_PAR.pdf)

GA-2021-0043 Depositato presso AIFA in data 12/04/2021 – RCP incluso

 **COPEMYLTRI®** 40 mg/ml
Glatiramer acetato

Nel trattamento della SMRR¹

 **VIATRIS**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copemyltri 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 36 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.*

Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: L-acido glutammico, L-alanina, L-tirosina ed L-lisina, in intervalli di frazione molare rispettivamente di 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 e 0,300-0,374.

Il peso molecolare medio di glatiramer acetato è compreso nell'intervallo 5.000-9.000 dalton. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita. Soluzione limpida da incolore a lievemente giallognola/brunastra, priva di particelle visibili. La soluzione iniettabile ha un pH di 5,5 - 7,0 e un'osmolarità di circa 300 mOsmol/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glatiramer acetato è indicato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulla popolazione nella quale è stata stabilita l'efficacia). Glatiramer acetato non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 40 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra. Attualmente non si sa per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Una decisione concernente il trattamento a lungo termine deve essere presa caso per caso dal medico curante.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti: non sono stati condotti studi clinici o studi di farmacocinetica su glatiramer acetato in bambini o adolescenti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di glatiramer 40 mg/ml tre volte alla settimana in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana non deve essere utilizzato in questa popolazione. *Popolazioni speciali*

Pazienti anziani:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Pazienti con danno renale:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti sulle tecniche di auto-iniezione e devono essere seguiti da un operatore sanitario la prima volta che si iniettano da soli il prodotto e nei 30 minuti successivi. Deve essere scelta ogni giorno una diversa sede per l'iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione o di dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi dell'auto-iniezione comprendono l'addome, le braccia, le anche e le cosce.

4.3 Controindicazioni

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Glatiramer acetato deve essere somministrato esclusivamente per via sottocutanea. Glatiramer acetato non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. L'inizio del trattamento con glatiramer acetato deve essere eseguito sotto la supervisione di un neurologo o di un medico esperto nel trattamento della SM.

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dall'iniezione di glatiramer acetato, può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpazioni o tachicardia.

La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con glatiramer acetato e contattare il medico curante o un medico del pronto soccorso. Un trattamento sintomatico può essere istituito a discrezione del medico. Non vi sono evidenze che suggeriscano che qualche particolare gruppo di pazienti sia a maggior rischio per queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra glatiramer acetato a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti.

Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento. Convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche sono state riportate raramente. Raramente possono verificarsi reazioni gravi di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere glatiramer acetato.

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati rilevati nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con glatiramer acetato.

I livelli massimi sono stati raggiunti dopo una durata media del trattamento di 3-4 mesi e, successivamente, sono diminuiti e si sono stabilizzati ad un livello leggermente superiore a quello basale. Non vi sono evidenze che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi l'efficacia clinica di glatiramer acetato. In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con glatiramer acetato. Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocomplessi nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni fra glatiramer acetato e altri farmaci non sono state valutate formalmente. Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta. In pazienti trattati con glatiramer acetato che ricevevano una concomitante somministrazione di corticosteroidi è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni nella sede dell'iniezione. Uno studio in vitro fa ritenere che glatiramer acetato in circolo si leghi in misura elevata alle proteine plasmatiche, ma che non venga spostato dalla fenitoina o dalla carbamazepina e che non sposti esso stesso la fenitoina o la carbamazepina. Tuttavia, dato che glatiramer acetato ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati attuali sull'uso di glatiramer 20 mg/ml sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sull'uso di glatiramer acetato 40 mg/ml sono coerenti con questi risultati. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di glatiramer acetato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi il rischio per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'escrezione di glatiramer acetato, dei suoi metaboliti o di anticorpi nel latte materno umano. Bisogna usare cautela quando si somministra glatiramer acetato a madri che allattano al seno. Occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte dei dati di sicurezza è stata ottenuta con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato come iniezione sottocutanea una volta al giorno. Questo paragrafo presenta i dati di sicurezza ottenuti in quattro studi controllati verso placebo su glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato una volta al giorno e in uno studio controllato verso placebo su glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana. Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno) e quella di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

Glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno). In tutti gli studi clinici su glatiramer acetato 20 mg/ml le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato.

In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%).

Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, riportate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

È stata descritta come reazione immediata post iniezione una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpazione o tachicardia.

Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Almeno un componente di questa reazione immediata post iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo vengono presentate nella tabella riportata qui di seguito. Questi dati derivano da quattro studi clinici pivotali, in doppio cieco, controllati con placebo, eseguiti su un totale di 512 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e di 509 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Tre studi hanno incluso un totale di 269 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 271 pazienti trattati con placebo fino a 35 mesi.

Il quarto studio, eseguito in pazienti che avevano manifestato un primo episodio clinico e che erano considerati essere ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita, ha incluso 243 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni, Influenza	Bronchite, gastroenterite, Herpes simplex, otite media, rinite, ascesso dentale, candidiasi vaginale*	Ascessi, cellulite, foruncolosi, Herpes zoster, pielonfrite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore benigno della cute, neoplasie	Cancro della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfadenopatia *	Leucocitosi, leucopenia, splenomegalia, trombocitopenia, morfologia linfocitaria anormale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Gozzo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, aumento di peso*	Intolleranza all'alcool, gotta, iperlipidemia, sodio ematico aumentato, ferritina sierica diminuita
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbo della personalità, tentato suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonica, emicrania, disturbo del linguaggio, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, neurite, blocco neuromuscolare, nistago, paralisi paralisi del nervo peroneale, stupore, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione della cornea, occhio secco, emorragia oculare, ptosi palpebrale, midriasi, atrofia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbi dell'orecchio	
Patologie cardiache		Palpitazioni*, tachicardia*	Extrasistole, bradicardia sinusale, tachicardia parossistica
Patologie vascolari	Vasodilatazione *		Vene varicose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione, laringospasmo, patologia polmonare, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologia ano-rettale, stipsi, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipo del colon, enterocolite, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrandimento delle ghiandole salivari vomito*
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Eccchimosi, iperidrosi, prurito, patologia della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza della minzione, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologia delle vie urinarie, alterazione dell'urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Congestione mammaria, disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, patologia della prostata, striscio cervicale anormale, patologia del testicolo, emorragie vaginali, patologia vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni in sede di iniezione [§] , dolore*	Brividi*, edema della faccia*, atrofia in sede di iniezione*, reazioni locali*, edema periferico, edema, piressia	Cisti, postumi, ipotermia, reazione immediata post iniezione, infiammazione, necrosi in sede di iniezione, patologia della mucosa.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post-vaccinale

* incidenza di più del 2% (>2/100) maggiore nel gruppo trattato con glatiramer acetato rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo* riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ Il termine "reazioni in sede di iniezione" (varie tipologie) include tutti gli eventi avversi osservati nella sede di iniezione ad eccezione dell'atrofia e della necrosi in sede di iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

include i termini correlati alla lipotrofia localizzata nella sede di iniezione.

Nel quarto studio descritto sopra, una fase di trattamento in aperto ha seguito il periodo di controllo con placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun cambiamento nel profilo di rischio noto di glatiramer acetato 20 mg/ml durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni. Segnalazioni (>1/10000, <1/1000) di reazioni anafilattoidi sono state riportate da pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato in studi clinici non controllati e dalle esperienze successive all'immissione in commercio del glatiramer acetato. Glatiramer acetato 40 mg/ml (sommministrato tre volte alla settimana). La sicurezza di glatiramer acetato 40 mg/ml è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, su pazienti affetti da RRMS; in totale, 943 pazienti sono stati trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana e 461 pazienti sono stati trattati con placebo per 12 mesi.

In generale, le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana sono state quelle già note e descritte per glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. In particolare, reazioni avverse nella sede dell'iniezione (ISR, injection site reactions) e reazioni immediate dopo l'iniezione (PIR, immediate post-injection reactions) sono state segnalate con una frequenza inferiore con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana rispetto a glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente (rispettivamente 35,5% vs. 70% per le ISR e 7,8% vs. 31% per le PIR).

Reazioni nella sede dell'iniezione sono state riferite dal 36% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. Reazioni immediate dopo l'iniezione sono state riferite dall'8% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

Sono state osservate alcune reazioni avverse specifiche:

- Risposte anafilattiche sono state osservate raramente (≥1/10.000, <1/1.000) nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml in studi clinici non controllati e nell'esperienza post-marketing, mentre sono state riportate dallo 0,3% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni: ≥1/1.000, <1/100).
- Non sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione.
- Eritema cutaneo e dolore alle estremità, non descritti per glatiramer acetato 20 mg/ml, sono stati riportati ciascuno da 2,1% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (comuni: ≥1/100, <1/10).
- Lesione epatica indotta da farmaci ed epatite tossica, osservate raramente nella sorveglianza post-marketing nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml, sono state riportate ciascuna da un paziente (0,1%) trattato con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni: ≥1/1.000, <1/100).

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con glatiramer acetato (fino a 300 mg di glatiramer acetato). Questi casi non erano associati ad eventi avversi diversi da quelli citati nel paragrafo 4.8. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo e bisogna istituire una terapia sintomatica e di sostegno appropriata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunomodulatori. Codice ATC: L03AX13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM. Questa ipotesi è stata supportata dai risultati di studi condotti per approfondire le conoscenze riguardanti la patogenesi dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE), una condizione che, in diverse specie animali, viene indotta mediante l'immunizzazione contro materiale contenente mielina derivato dal sistema nervoso centrale e che spesso viene utilizzato come modello animale sperimentale della SM. Studi condotti negli animali e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T suppressor specifici del glatiramer acetato.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

Le evidenze a supporto dell'efficacia di glatiramer acetato 40 mg/ml soluzione iniettabile, somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana, nella riduzione della frequenza delle recidive derivano da uno studio controllato verso placebo della durata di 12 mesi. Nello studio clinico pivotal, la sclerosi multipla recidivante remittente era caratterizzata da almeno una recidiva documentata negli ultimi 12 mesi, o da almeno due recidive documentate negli ultimi 24 mesi, o da una recidiva documentata tra gli ultimi 12 e gli ultimi 24 mesi, con almeno una lesione in T1 captante il gadolinio documentata tramite risonanza magnetica effettuata negli ultimi 12 mesi.

L'endpoint primario era il numero totale di recidive confermate. Gli endpoint secondari alla RMI includevano il numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 e il numero cumulativo di lesioni captanti il gadolinio su immagini pesate in T1, entrambe misurate ai mesi 6 e 12. Un totale di 1404 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 2:1 a ricevere glatiramer acetato 40 mg/ml (n=943) o placebo (n=461).

I due gruppi di trattamento erano paragonabili in termini di dati demografici basali, caratteristiche della SM e parametri della RMI. I pazienti presentavano una mediana di 2,0 recidive nei 2 anni precedenti lo screening. Rispetto al placebo, i pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana hanno presentato riduzioni rilevanti e statisticamente significative negli endpoint primari e secondari, coerenti con l'effetto

del trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. La seguente tabella presenta i valori degli endpoint primari e secondari per la popolazione *intent-to-treat*:

Endpoint	Stime medie aggiustate		Valore p
	Glatiramer acetato (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Tasso annualizzato di recidiva (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Differenza del rischio assoluto* (intervalli di confidenza al 95%)	-0,174 [da -0,2841 a -0,0639]		
Numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 ai mesi 6 e 12	3,650	5,592	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,653 [da 0,546 a 0,780]		
Numero cumulativo di lesioni in miglioramento su immagini pesate in T1 ai mesi 6 e 12	0,905	1,639	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,552 [da 0,436 a 0,699]		

* La differenza del rischio assoluto è definita come la differenza tra l'ARR medio aggiustato di GA 40 mg tre volte alla settimana e l'ARR medio aggiustato del placebo.

** Il rapporto tra i tassi è definito come il rapporto tra i tassi medi aggiustati di GA 40 mg tre volte alla settimana e del placebo.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra l'efficacia e la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato giornalmente) e quelle di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana). In questo studio di 12 mesi non vi sono prove che il trattamento con glatiramer acetato abbia avuto un effetto sulla progressione della disabilità o sulla durata delle recidive. Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di glatiramer acetato in pazienti affetti dalla malattia progressiva primaria o secondaria. Copemytri è un medicinale ibrido. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito dell'indice dei prodotti di MRI: <http://mri.medagencies.org/Human/>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti. I dati ottenuti in vitro e i dati limitati raccolti da volontari sani indicano che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva è prontamente assorbita e che gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità o cancerogenicità, oltre alle informazioni comprese in altre sezioni del RCP. A causa della mancanza di dati farmacocinetici per l'uomo, non è possibile stabilire i margini di esposizione tra uomo e animale. In un numero limitato di ratti e scimmie trattati per almeno sei mesi è stato riferito il deposito di immunocomplessi nei glomeruli renali. Nel corso di uno studio sul ratto durato due anni, non è emersa alcuna indicazione di depositi di immunocomplessi nei glomeruli renali. In seguito alla somministrazione ad animali sensibilizzati (cavie o ratti), sono stati segnalati casi di anafilassi. Non si sa se questi dati abbiano rilevanza per l'uomo. La tossicità nella sede di iniezione era una evidenza comune dopo ripetute somministrazioni agli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nell'imballaggio originale, per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Se non è possibile conservare le siringhe preriempite in frigorifero, esse possono essere conservate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C) una sola volta fino ad un massimo di 1 mese. Dopo questo mese, se le siringhe preriempite di glatiramer acetato non sono state usate e sono ancora nella loro confezione originale devono essere messe in frigorifero (2°C - 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il sistema di chiusura del contenitore consiste in una siringa di vetro cilindrica monouso, con un ago inserito. Un tappo di gomma (bromo butile, tipo I) è inserito nel cilindro per la chiusura ed agisce come un pistone durante l'iniezione.

Un'asta con funzione di guida è avvitata nel tappo di gomma. L'ago è coperto da una protezione. Il volume della soluzione nella siringa è di 1,0 ml. 3 siringhe preriempite 12 siringhe preriempite 36 (3x12) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati in accordo alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Sp.A. - Via Vittor Pisani, 20 20124 Milano - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045673011 - "40 Mg/MI Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita"
3 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
045673023 - "40 Mg/MI Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita"
12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
045673035 - "40 Mg/MI Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita"
36 (3x12) Siringhe Preriempite da 1ml in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Marzo 2019

045673023 "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita"
12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro.
Classe di rimborsabilità: A - Nota 65
Prezzo al pubblico: 859.40 €

