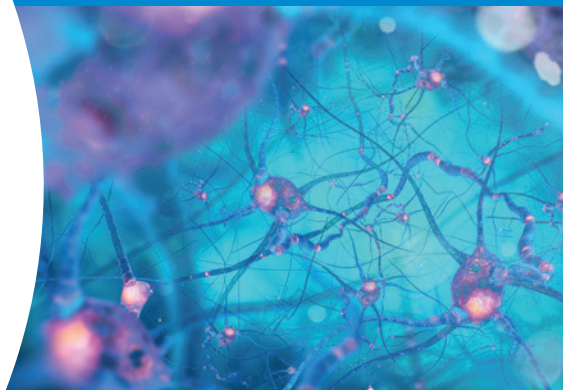


ANNO III - n° 3/2021

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS **UPDATE**

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



Sclerosi multipla e comorbidità

Alberto Gajofatto

**Esordio atipico-pseudotumorale
di malattia demielinizzante**

Vincenzo Rizzo, Tiziana Zaccone, Vanessa Ziccone

**Sclerosi Multipla, fertilità
e procreazione medicalmente assistita**

Landi Doriana

Early treatment and early switch in RR MS

Maria Laura Stromillo

**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. 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 comorbidità **4**

Alberto Gajofatto

Esordio atipico-pseudotumorale di malattia demielinizzante **7**

Vincenzo Rizzo, Tiziana Zaccone, Vanessa Ziccone

Sclerosi Multipla, fertilità e procreazione medicalmente assistita **13**

Landi Doriana

Early treatment and early switch in RR MS **17**

Maria Laura Stromillo

Sclerosi multipla e comorbidità

Alberto Gajofatto

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale caratterizzata da eterogeneità clinica sia sul piano dell'esordio delle manifestazioni che del decorso successivo. Questa modalità di presentazione conduce il clinico ad un approccio individualizzato al singolo paziente sia in termini di trattamento modificante il decorso della malattia (DMT) che di trattamenti sintomatici per problematiche cliniche mirate.

Oltre a ciò, il progressivo allungamento dell'aspettativa di vita delle persone con SM e la maggiore attenzione alle possibili controindicazioni di trattamenti farmacologici via via più complessi hanno recentemente focalizzato l'attenzione scientifica anche sull'aspetto delle comorbidità associate alla SM.

Con il termine di comorbidità si è soliti definire il gruppo di malattie che si accompagnano ad una determinata patologia cronica in uno stesso individuo e che non riconoscono nel loro meccanismo patogenetico conseguenze dirette della malattia cui si associano. Rimangono quindi escluse, nel caso della SM, in quanto considerati disturbi sintomatici, problematiche quali i disturbi sfinterici, la fatica, il disturbo cognitivo imputabile alla patologia e la spasticità. Allo stesso tempo, per alcune tipologie di disturbi, non è immediata la classificazione come comorbidità o come possibile manifestazione diretta della SM, come ad esempio per il dolore e le manifestazioni nell'ambito psicologico/psichiatrico. Nonostante le comorbidità siano una occorrenza comune nella SM, non è altrettanto facile stimare la loro incidenza, in quanto dipendente dalla definizione stessa di comorbidità, dalle malattie che in essa vengono fatte rientrare, e dalla eterogeneità degli studi clinici considerati. Inoltre, alcune condizioni patologiche, possono riconoscere notoriamente una causa legata al danno strutturale nella SM, come anche una origine indipendente (ad esempio nel caso di epilessia). Inoltre, è stato

osservato che la presenza di comorbidità influisce sul decorso clinico della SM, sul grado di disabilità accumulato nel tempo, su aderenza e risposta ai DMT e alle terapie sintomatiche, nonché sulla qualità di vita e sulla mortalità. Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2015 ha analizzato le più comuni comorbidità nella SM, tra cui sono emerse depressione (23,7%), stato ansioso (21,9%), ipertensione arteriosa (18,6%), dislipidemia (10,9%) e BPCO (10,0%). Altri studi di popolazione invece hanno posto l'attenzione sulle comorbidità autoimmuni, tra cui la dermatite atopica (3,3%), uveiti (1,3%) e malattia infiammatoria intestinale (0,8%). A questi sono da aggiungere le malattie cardio- e cerebro-vascolari e il diabete mellito. La presenza di comorbidità può precedere l'esordio della SM, concomitare alla diagnosi oppure presentarsi nel decorso della malattia. Lo studio nordamericano NARCOMS ha dimostrato come al momento del primo sintomo compatibile con SM il 24% dei partecipanti riferisse la presenza di una condizione morbosa organica e l'8,4% una condizione psichiatrica; al momento della diagnosi, in media 7 anni dopo, si passa al 35% per le condizioni mediche organiche e al 18% per le malattie psichiatriche. Analizzando questi dati bisogna considerare come la maggior parte di questi studi siano basati su popolazioni del continente nordamericano e quindi non esattamente trasferibili ad altre realtà territoriali, così come alcune comorbidità mediche presentano una prevalenza maggiore età-correlata e risentono quindi del grado di invecchiamento della popolazione di riferimento.

Impatto delle comorbidità sulla diagnosi

La presenza di comorbidità all'esordio della malattia è stata associata con un aumento del tempo alla diagnosi e di conseguenza anche con il grado di disabilità al momento della stessa. I principali fattori che possono condurre ad

un ritardo diagnostico sono stati individuati nella presenza di malattie cardiovascolari, autoimmuni, oculistiche e soprattutto della sfera psicologica.

Uno studio di popolazione danese pubblicato nel 2017 ha mostrato come la presenza di comorbidità all'esordio, quali le malattie cerebrovascolari e le problematiche polmonari, causi un significativo ritardo diagnostico rispetto a pazienti che non presentavano tali condizioni all'esordio, quando si considera un periodo di ritardo compreso tra 5 e 10 anni. Analoga osservazione, ma solo per quanto riguarda un ritardo diagnostico superiore ai 10 anni, risulta significativa in presenza di diabete mellito e neoplasie.

Impatto delle comorbidità sul decorso di malattia

La presenza di comorbidità, in particolare cardiovascolari e psichiatriche (si veda oltre), risulta associata con un decorso più grave di SM, soprattutto in termini di accumulo di disabilità neurologica a lungo termine. Questa evidenza è stata osservata anche indipendentemente da possibili fattori confondenti, quali genere, età, tipologia di decorso clinico e terapie concomitanti.

I possibili meccanismi con cui le diverse comorbidità potrebbero influire sullo sviluppo di disabilità nella SM sono molteplici ed includono il ritardo diagnostico, limitazioni alla prescrivibilità di farmaci per la SM, minore aderenza alla terapia nel lungo termine, maggiori difficoltà di monitoraggio e riconoscimento dei sintomi neurologici, accelerazione dei processi di danno neuroassonale irreversibile e associazione con sottotipi di patologia intrinsecamente più "aggressivi".

Impatto delle comorbidità sulla mortalità

Secondo gli studi osservazionali disponibili, i pazienti con SM e almeno una comorbidità presentano un rischio aumentato di decesso in relazione alla concomitanza di patologie oncologiche, malattie polmonari, malattia di Parkinson, malattie psichiatriche e diabete mellito, con una grandezza dell'effetto sovrapponibile tra i due sessi per ciascun gruppo di patologia.

Anche la presenza di comorbidità cerebrovascolari è risultata associata a maggiore mortalità in entrambi i sessi, ma più marcatamente nelle donne. Diversamente, la concomitanza di malattie cardiovascolari è risultata associata ad un aumento del rischio di decesso nelle donne ma non negli uomini. Si sottolinea che è stato riportato come le persone con SM e comorbidità già presenti prima della diagnosi di SM tendano ad avere un'età più avanzata al momento dell'esordio della SM.

Impatto delle comorbidità sulla terapia

L'impatto delle comorbidità sulla terapia farmacologica del paziente con SM è prevalentemente indiretto, nella misura in cui l'accesso a determinati trattamenti o la loro prosecuzione sono limitati dalla presenza di patologie che rappresentano delle controindicazioni (ad esempio la presenza di malattie cardiovascolari per l'uso di fingolimod, di malattie autoimmuni per l'uso di alemtuzumab o in generale la presenza di neoplasia attiva o di un'infezione cronica per l'uso a lungo termine di farmaci immunosoppressori).

Malattie vascolari

Le malattie cardiovascolari sono state dimostrate essere maggiormente prevalenti in pazienti affetti da SM, in particolare ipertensione arteriosa, dislipidemia e infarto del miocardio. Uno studio inglese su una ampia coorte di pazienti con SM ha rilevato come in un periodo di osservazione di 11 anni i soggetti in studio avessero un rischio aumentato del 28% di sindrome coronarica acuta, del 59% di malattia cerebrovascolare e del 32% di altre problematiche dei grossi vasi, indipendentemente dai comuni e noti fattori di rischio vascolari. Questi dati sono stati confermati da una recente revisione sistematica della letteratura. Tuttavia, è doveroso sottolineare come tali evidenze vadano considerate con cautela, in quanto rimangono alcuni fattori non precisati oppure confondenti da chiarire: 1) non è ancora assodato quale meccanismo patogenetico alla base della SM possa condividere la predisposizione alle malattie vascolari; 2) è possibile che vi sia la compresenza di fattori di rischio comuni per la SM e le malattie vascolari (obesità, infezione da EBV, ridotti livelli di vitamina D, abitudini di vita non salutari come il fumo); 3) per alcuni DMT della SM (interferone beta e glatiramer acetato) è stata suggerita una associazione con lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Il riconoscimento della presenza di queste comorbidità è importante per un corretto intervento terapeutico tempestivo, in quanto sono state associate ad una aumentata disabilità nel tempo.

Malattie autoimmuni

La coesistenza di malattie autoimmuni e SM è nota da tempo. La prima associazione storicamente osservata riguarda la coesistenza di SM e diabete mellito. Tuttavia, molti studi non hanno stratificato per diabete ad insorgenza giovanile (tipo I, che presuppone una patogenesi autoimmune) e diabete di tipo II, che risente prevalentemente di fattori di rischio legati allo stile di vita. A supporto di una base autoimmune comune si pone uno studio austro-tedesco che ha rilevato in una ampia popolazione pediatrica affetta da diabete mellito una aumentata inci-

denza di coesistenza con la SM.

Le patologie tiroidee sono un'altra entità associata notoriamente alla SM. Tuttavia, con lo sviluppo e l'introduzione di determinati DMT, sono stati introdotti ulteriori fattori confondenti. Le malattie della tiroide, infatti, possono intercorrere sia come patologie concomitanti alla SM, in quanto condividono una base autoimmune, sia come eventi avversi di alcuni DMT (ad esempio interferone beta e alemtuzumab), sebbene non sia escluso che tali farmaci possano slantizzare patologie autoimmuni della tiroide alle quali i pazienti con SM sarebbero comunque predisposti.

Da ultimo va ricordato come sia stata segnalata anche una maggiore incidenza di patologie infiammatorie intestinali, fino al 50% maggiore rispetto alla popolazione generale.

Le comorbidità autoimmuni rappresentano una importante fonte di ritardo diagnostico per la SM così come la loro associazione contribuisce a modificare le decisioni terapeutiche ed aumentare la progressione della disabilità neurologica. Tuttavia, con l'esclusione del diabete mellito, è stato riportato che le comorbidità autoimmuni, diversamente da quelle neoplastiche e psichiatriche, non sono associate ad una aumentata mortalità nelle persone con SM.

Neoplasie

L'associazione tra neoplasie e SM è da lungo tempo studiata, anche se con evidenze contrastanti. Alcune fonti sottolineano una maggiore incidenza nei pazienti affetti da SM di alcune neoplasie (ad esempio meningiomi e neoplasie delle vie urinarie), mentre altre osservazioni riportano un minore rischio di sviluppare neoplasie quali tumori pancreatici, ovarici, della prostata e del testicolo. Tuttavia, non va dimenticato come alcuni DMT, per azione mutagenica o per riduzione della sorveglianza immunologica oppure per entrambi i fattori, possano aumentare il rischio di sviluppo di malignità. In conclusione, ad oggi, non si può escludere che la SM sia associata ad un maggior rischio di sviluppare alcune neoplasie anche in considerazione dell'uso a lungo termine dei DMT.

Bibliografia

- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010 Mar 30;74(13):1041-7.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold S, Cutter G, Reider N. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(3) 263-281.
- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N. The incidence and

Disturbi psichiatrici

Già da tempo molti lavori in letteratura confermano l'associazione tra SM e comorbidità psichiatriche, in particolare modo con disturbi d'ansia, sindrome depressiva e disturbo bipolare. La loro presenza è stata associata con un incremento della disabilità negli anni, indipendentemente dal sesso, dal decorso di malattia, dalle terapie instaurate e da altre comorbidità associate. L'aumentata prevalenza di disturbi psichiatrici in pazienti affetti da SM può essere spiegata sia da fattori psicosociali sia da una possibile condivisione del substrato patogenetico a livello biologico. A supporto di questo, alcuni Autori hanno riportato come pazienti con SM e grave depressione presentino un quadro di risonanza più severo in termini di carico lesione e come persone affette da depressione maggiore e/o disturbo d'ansia presentino una riduzione di volume di alcune aree cerebrali rispetto alla popolazione generale, strutture a loro volta frequentemente interessate anche nei pazienti con SM. Pertanto, questi riscontri possono far supporre che alcuni disturbi psichiatrici e la SM condividano alterazioni di analoghe strutture e network cerebrali, spiegando quindi la loro possibile associazione a livello clinico.

Conclusioni

In conclusione, la presenza di comorbidità sistemiche e psichiatriche nella popolazione con SM è una problematica rilevante, poiché ha un significativo impatto peggiorativo sulla tempestività della diagnosi, sul decorso clinico, sul trattamento e sulla mortalità. È fondamentale che i neurologi e i medici di medicina generale che hanno in carico pazienti affetti da SM abbiano una conoscenza trasversale delle principali comorbidità che possono colpire più frequentemente questo gruppo di soggetti, in modo da adottare tempestivamente le misure di prevenzione e di trattamento più idonee. La rilevanza delle comorbidità per la persona con SM indica, ancora una volta, l'importanza fondamentale dell'approccio multidisciplinare a questa patologia.

prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler. 2015 Mar; 21(3): 305-317.

- Ye Hong, Huai Rong Tang, Mengmeng Ma, Ning Chen, Xin Xie and Li He. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* (2019) 19:139.
- Magyari M and Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, August 2020, Volume 11, Article 851.
- Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun;13(6):375-382.

Esordio atipico-pseudotumorale di malattia demielinizzante

Vincenzo Rizzo, Tiziana Zaccone, Vanessa Ziccone

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Italia

Introduzione

Le malattie infiammatorie demielinizzanti idiopatiche (IIDDs) del sistema nervoso centrale (SNC) comprendono un vasto spettro di patologie con caratteristiche cliniche, radiologiche e prognostiche peculiari che le differenziano dalla classica Sclerosi Multipla, che ne rappresenta la forma più frequente e conosciuta, pur avendone in comune il segno distintivo patologico della demielinizzazione infiammatoria del SNC^(1,2). Tra le varianti atipiche di malattia demielinizzante possiamo annoverare: la sclerosi multipla acuta o malattia di Marburg, la neuromielite ottica di Devic, la malattia di Schilder, l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM), la sclerosi concentrica di Balò e la sclerosi multipla tumefattiva, descritte spesso anche come forme pseudotumorali^(3,4,5).

La nostra trattazione parte dal caso di un giovane paziente affetto da una forma pseudotumorale di malattia demielinizzante del SNC.

Caso clinico

Uomo di 31 anni, di razza caucasica, ex forte fumatore, con storia di psoriasi diagnosticata circa 8 anni prima non in trattamento specifico, nel mese di Aprile 2021 ha presentato insorgenza subacuta (nell'arco di circa 10 giorni) di deficit neurologici ad andamento ingravescente: dapprima deficit del visus in occhio destro, successivamente progressivo deficit di forza agli arti di destra, fino all'emiplegia facio-brachio-crurale, ed infine afasia globale.

La TC encefalo eseguita d'urgenza in Pronto Soccorso evidenziava una sfumata ipodensità parenchimale a livello della sostanza bianca sottocorticale in sede parieto-occipitale sinistra. Per tale motivo veniva ricoverato d'urgenza in Neurologia.

Il paziente veniva subito sottoposto ad approfondimento diagnostico con RMN encefalo con mezzo di contrasto, che mostrava la presenza di un'area lesionale di oltre 3 cm

di diametro, di morfologia irregolarmente tondeggiate, iperintense in T2 e in FLAIR con aree di restrizione della diffusività protonica, a distribuzione periventricolare, localizzata a livello del centro semiovale e della regione parieto-occipitale di sinistra, estesa fino allo splenio del corpo calloso e caratterizzata da un aspetto mielinoclastico e tumefattivo con impronta sul corno occipitale del ventricolo laterale di sinistra; oltre a tale lesione, si individuavano almeno altri 8 focolai iperintensi in FLAIR di più piccole dimensioni, distribuiti nella sostanza bianca sopra-tentoriale ed in particolare lungo il centro semiovale di destra e il tronco del corpo calloso, con disposizione radiale rispetto all'adiacente piano endimario. Dopo somministrazione di gadolinio, si osservavano segmentarie aree di impregnazione intralasionale, alcune più sfumate ed altre dotate di vivo *enhancement*.

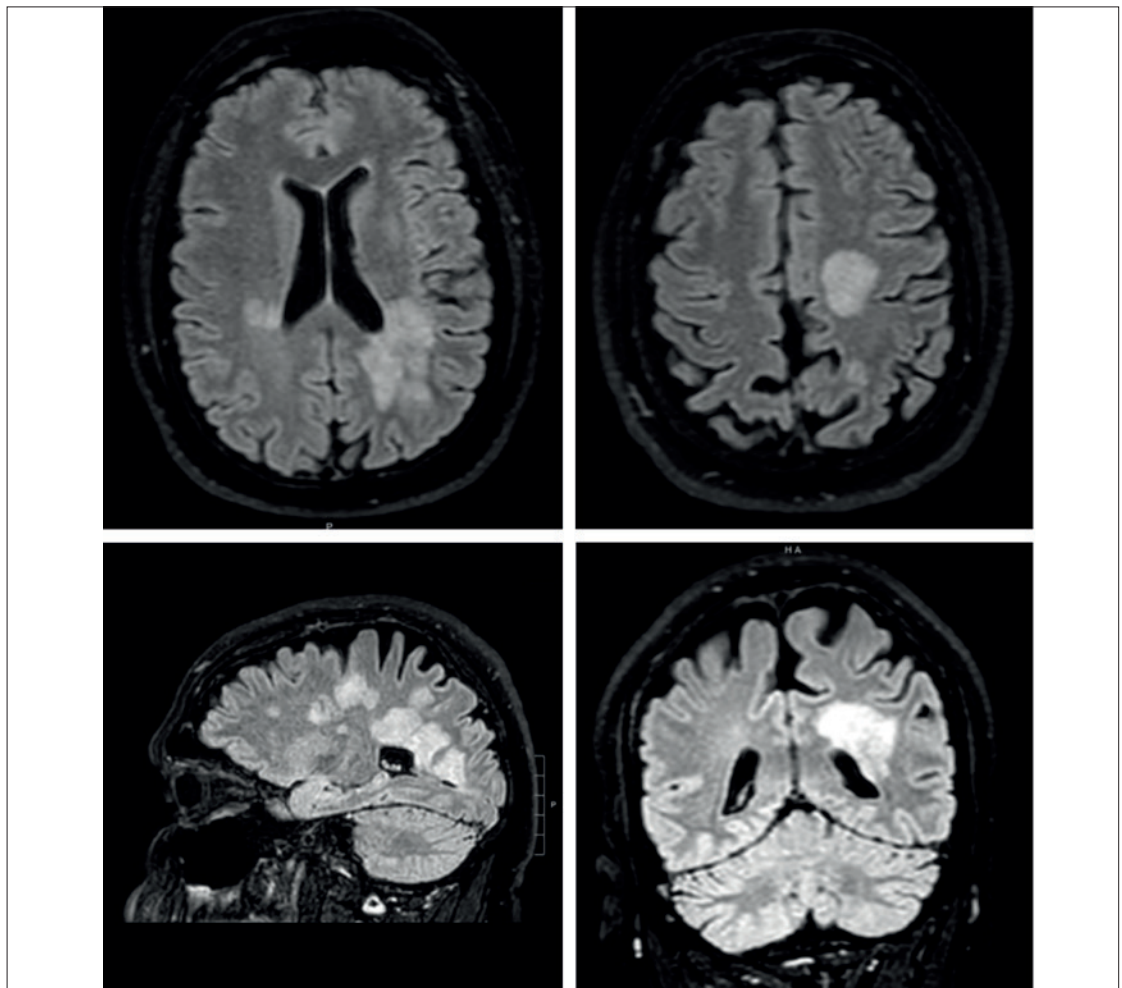
Veniva inoltre effettuato campionamento spettroscopico, con evidenza di lieve riduzione del picco di N-Acetil-Aspartato (NAA), lieve incremento del picco di Colina (Cho) e lieve incremento del rapporto Cho/NAA. Lo studio di RMN del midollo cervico-dorsale appariva indenne da lesioni (Fig. 1 e 3).

Gli esami ematochimici di *routine* risultavano nella norma, ad eccezione di una lieve leucocitosi neutrofila.

Durante la degenza, il paziente veniva sottoposto a rachicentesi e *screening* sierologico ed infettivologico. L'analisi standard del liquor cefalo-rachidiano risultava nella norma e l'isoelettrofocusing evidenziava la presenza di un'unica banda oligoclonale esclusivamente nel liquor. Non venivano evidenziati segni di immunosoppressione (tipizzazione linfocitaria nella norma), né di infezione in corso (negativi test per HIV, epatiti virali, TPHA/VDRL, quantiferon, *screening* virologico e batteriologico).

Nella norma anche i *markers* tumorali, il pannello autoimmune e gli ormoni tiroidei. I potenziali evocati visivi, motori e somato-sensoriali risultavano alterati a destra.

Fig.1 - Lesioni demielinizzanti iperintense in FLAIR alla prima risonanza magnetica eseguita al momento del ricovero in Neurologia



Si intraprendeva subito terapia endovenosa con metilprednisolone ad alto dosaggio (1000 mg/die) per 5 giorni. Al termine del ciclo di terapia steroidea, il quadro neurologico non aveva subito sostanziali modifiche. Si decideva dunque di sottoporre il paziente a trattamento con plasmaferesi. Dopo 4 sedute, a circa 15 giorni dal ricovero, la RMN encefalo di controllo mostrava tuttavia un peggioramento del quadro radiologico: i focolai lesionali apparivano più estesi, confluenti, con maggiore interessamento della corona radiata, del centro semiovale e della sostanza bianca profonda frontale di sinistra; si segnalava inoltre un aumento in numero ed estensione delle regioni di impregnazione contrastografica intralasionale, con pattern di *enhancement* multiplo: in parte marcato e nodulare, in parte più sfumato e ad anello incompleto (Fig. 2 e 3). Nei successivi 15 giorni, durante i quali il paziente eseguiva 3 ulteriori cicli di plasmaferesi, si osservava un iniziale miglioramento del quadro clinico: il disturbo del linguaggio permaneva prevalentemente sul versante espressivo e il

deficit di forza all'emisoma di destra residuava nell'ordine della paresi. Alle dimissioni, il paziente veniva indirizzato per essere ricoverato presso una struttura di riabilitazione intensiva per circa un mese. Alla visita di *follow-up* presso il nostro Centro di Sclerosi Multipla, a 40 giorni dalle dimissioni, persisteva solo un lieve disturbo espressivo verbale, un'andatura sfumatamente paretica a destra, un deficit centrale del nervo facciale a destra e un impaccio motorio nei movimenti fini della mano destra. Al controllo di RMN encefalo, le note lesioni si presentavano lievemente ridotte di volume, immutate come morfologia e comportamento di segnale, con impregnazione contrastografica periferica di minore entità con aspetto mazzato (Fig. 4). Alla luce della storia clinica e dei reperti neuroradiologici, non potendo porre diagnosi di Sclerosi Multipla clinicamente definita, si è infine discusso con il paziente sulla possibilità di intraprendere terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20, Rituximab, quale trattamento modificante il decorso di malattia.

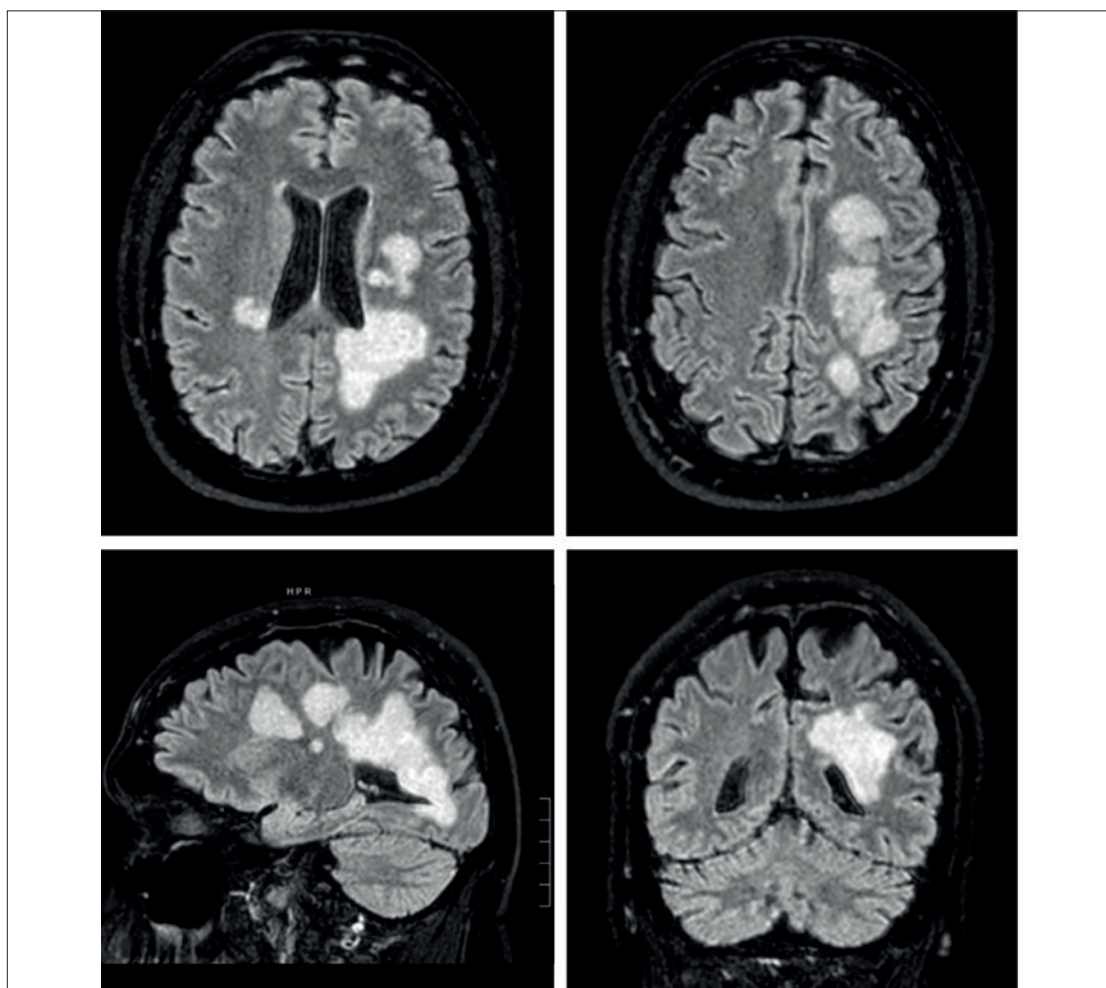


Fig.2 - Lesioni demielinizzanti iperintense in FLAIR più estese e confluenti alla risonanza magnetica di controllo a 15 giorni dal ricovero

Discussione

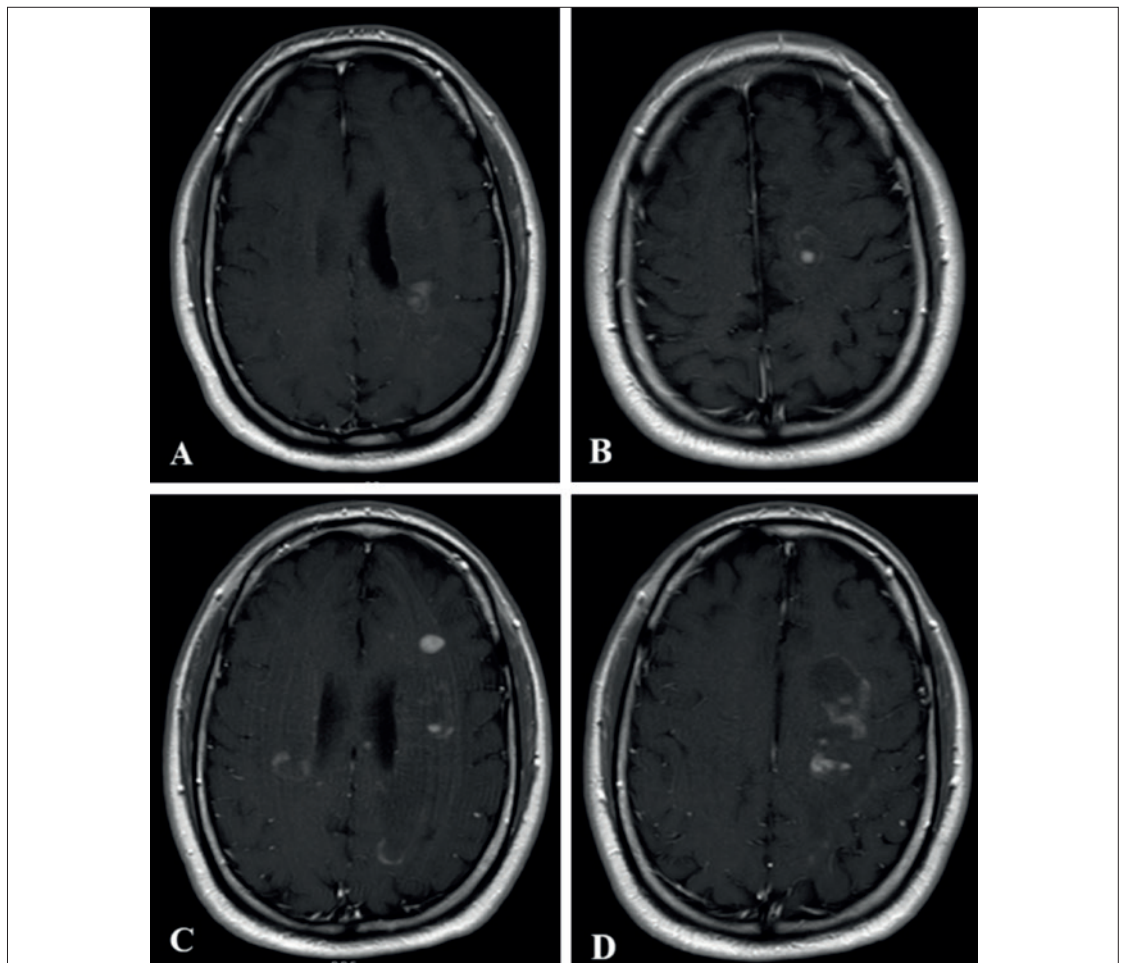
Il riscontro di lesioni demielinizzanti pseudotumorali rappresenta un'evenienza rara, con una prevalenza di circa 3 casi per milione di abitanti l'anno; è più frequente nelle donne tra la seconda e la terza decade di vita⁽⁵⁾. La definizione di forme pseudotumorali deriva dalle immagini di risonanza magnetica: convenzionalmente, infatti, si tratta di lesioni di diametro superiore ai 2 cm, iperintense in T2, di forma rotondeggiante ed esercitanti lieve effetto massa. Si localizzano solitamente a livello sovratentoriale ed in particolare nella sostanza bianca delle regioni frontali e parietali⁽⁶⁾ e presentano un'impregnazione contrastografica tipicamente con *pattern* ad anello incompleto, con la porzione aperta dell'anello rivolta verso la sostanza grigia; tuttavia, esistono altri tipi di *enhancement*: nodulare, diffuso e ad anello completo⁽⁷⁾. Inoltre, spesso coesistono altre lesioni demielinizzanti, più piccole, nelle sedi tipiche secondo i criteri di McDonald per la sclerosi multipla.

Lo studio spettroscopico mostra frequentemente un aumentato rapporto colina/N-acetil-aspartato, ma ciò non consente una sicura diagnosi differenziale con le neoplasie cerebrali⁽⁶⁾. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla sede delle lesioni e dalle loro dimensioni, generalmente presentano un esordio subacuto e sono rappresentate da emiparesi franca, disturbi visivi e/o sensoriali, deficit delle funzioni simboliche (aprassia, agnosia, afasia) e spesso anche coinvolgimento delle funzioni cognitive; può concomitare cefalea persistente⁽⁵⁾.

I segni e sintomi atipici rispetto alla forma classica di sclerosi multipla, il decorso clinico ed i peculiari reperti neuro-radiologici, specialmente nei casi in cui si tratti dell'esordio della patologia e dunque non vi sia una precedente diagnosi di sclerosi multipla, potrebbero orientare le ipotesi diagnostiche verso una patologia infettiva o neoplastica del SNC. Spesso, infatti, per dirimere i casi dubbi, è necessario sottoporre i pazienti a biopsia cerebrale.

La dimostrazione della sintesi intratecale di immunoglo-

Fig.3 - Pattern di impregnazione contrastografica in T1 alla prima (A-B) e alla seconda (C-D) risonanza magnetica



buline tramite rachicentesi può essere utile per orientare il clinico verso la diagnosi di malattia demielinizzante, ma è importante notare che le lesioni demielinizzanti atipiche sono meno frequentemente associate alla presenza di bande IgG oligoclonali nel liquor cefalorachidiano rispetto ai casi di sclerosi multipla tipica⁽⁸⁾.

Per la diagnosi differenziale ci vengono in aiuto alcuni elementi: la rapida progressione dei segni e sintomi neurologici, che non depone per un processo espansivo di natura neoplastica; la presenza di altre piccole lesioni demielinizzanti in sedi tipiche, che fanno pensare a una forma di sclerosi multipla; la storia naturale della lesione tumefattiva, che nel corso di alcuni mesi evolve spontaneamente verso un lento spegnimento del processo infiammatorio, anche se non sempre con totale recupero dei deficit neurologici⁽⁹⁾.

La predominante componente infiammatoria delle lesioni demielinizzanti infiammatorie idiopatiche (IIDL) dimostrata negli studi istopatologici⁽¹⁰⁾ potrebbe spiegare la buona risposta di tali lesioni alla terapia steroidea, utilizzata infatti come prima linea di trattamento. Tuttavia,

alcuni pazienti presentano un recupero parziale o quasi nullo, o talvolta possono persino peggiorare nonostante i corticosteroidi, come nel caso del nostro paziente; in questi casi, numerosi studi hanno proposto la plasmaferesi come terapia di seconda linea⁽¹¹⁾. Il meccanismo con il quale la plasmaferesi spegne il processo infiammatorio consiste probabilmente nella rimozione immediata degli autoanticorpi responsabili della patogenesi delle lesioni e nella riduzione degli autoantigeni circolanti, che rappresentano un continuo stimolo per l'attivazione della risposta autoimmune⁽¹²⁾. Per grandi lesioni determinanti una grave disabilità fisica, sono stati utilizzati con successo Rituximab e Ciclofosfamide; in particolare, le terapie con effetto depletante sui linfociti B, come il Rituximab, rappresentano un'ottima opzione nei pazienti con lesioni demielinizzanti tumefattive che non rispettano ancora i criteri diagnostici per la sclerosi multipla, in quanto risultano efficaci nel trattamento sia della SM stessa, che delle forme demielinizzanti atipiche del SNC⁽⁶⁾. I dati sulla prognosi a lungo termine non sono tuttora chiari a causa della bassa

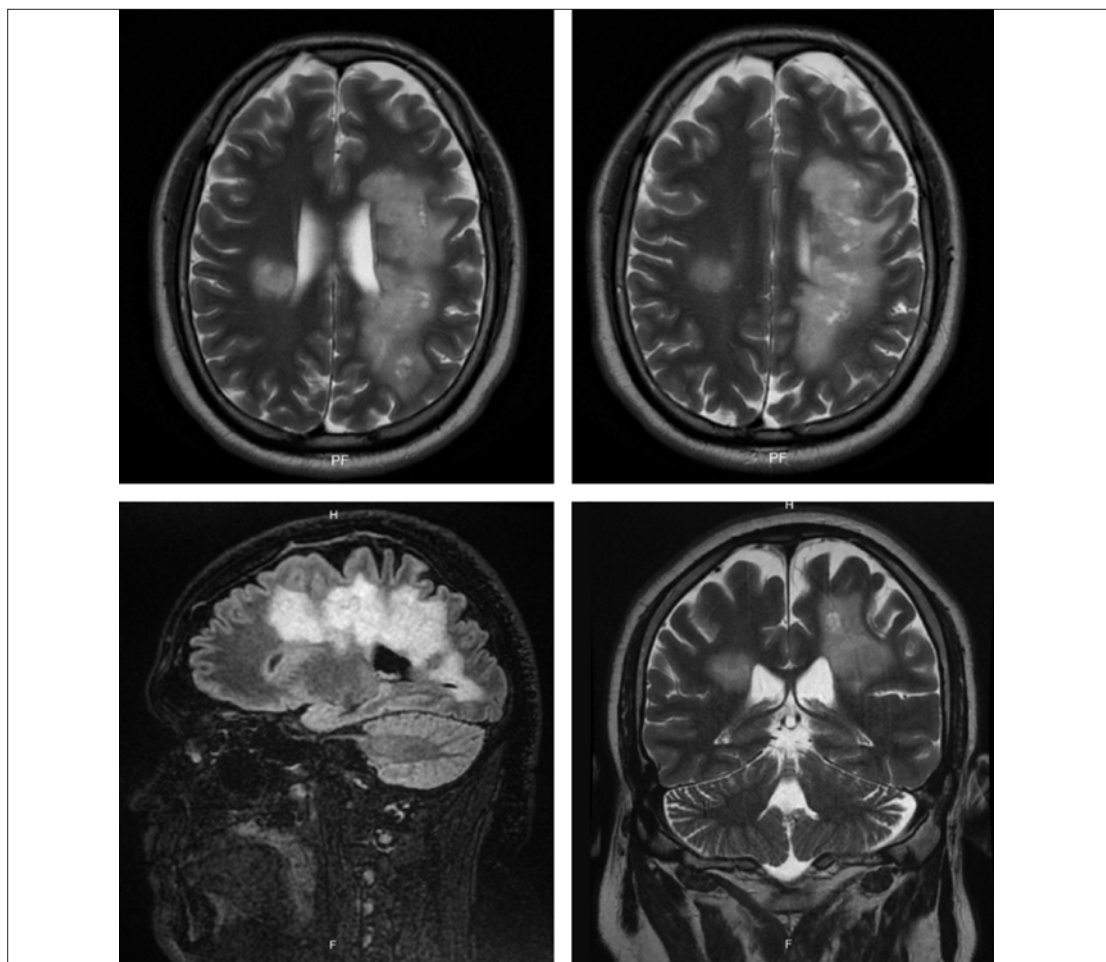


Fig.4 - Risonanza magnetica a 40 giorni dalle dimissioni

prevalenza dei casi, della scarsa quantità di studi longitudinali e dei risultati spesso contrastanti degli stessi^(5,6). Per citarne alcuni, lo studio di Lucchinetti⁽¹³⁾ ha esaminato 168 casi di lesioni demielinizzanti tumefattive e ha dimostrato che nel 70% dei pazienti si sviluppa, negli anni, un quadro di SM definita, mentre nel 14% dei casi si tratterebbe soltanto di una sindrome demielinizzante isolata. Lo studio di Balloy⁽¹⁴⁾ ha dimostrato inoltre che, nonostante l'esordio particolarmente aggressivo, le lesioni demielinizzanti tumefattive hanno una prognosi migliore rispetto alla forma classica di sclerosi multipla, con un minor numero di ricadute nel tempo e un basso grado di disabilità.

Nei pazienti che evolvono verso la SM conclamata, la forma che più spesso viene diagnosticata è la recidivante-remittente, probabilmente per la predominante componente infiammatoria delle lesioni; ciò è meno evidente, difatti, nelle forme progressive, ove prevale invece la neurodegenerazione⁽⁷⁾.

Pertanto, dopo un esordio severamente disabilitante, i pazienti con grandi lesioni demielinizzanti (*large demyeli-*

nating lesions, LDLs), mostrano un buon recupero a lungo termine e un basso tasso di ricadute⁽¹⁵⁾.

Conclusioni

Le malattie infiammatorie demielinizzanti idiopatiche atipiche costituiscono un'entità nosologica rara, insidiosa e spesso misconosciuta. Possono manifestarsi come primo evento neurologico che successivamente porterà a una diagnosi di SM oppure in pazienti con malattia demielinizzante certa preesistente. In particolare, le forme pseudotumorali, che si presentano con sintomi neurologici diversi dalle tipiche ricadute della SM, rappresentano una vera e propria sfida diagnostica per le loro somiglianze cliniche e radiologiche con patologie infettive o neoplastiche cerebrali. Tenendo conto di tutto ciò, appare di fondamentale importanza seguire i pazienti con stretto *follow-up* sia clinico che radiologico con risonanze magnetiche seriate, al fine di poter raggiungere una diagnosi precoce, scegliere la terapia più appropriata ed ottimizzare la prognosi a lungo termine.

Bibliografia

1. Ayrignac X, Carra-Dallièrè C, Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):408-418.
2. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2016;15:967-81.
3. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol*. 2009 Nov;31(4):439-53.
4. Sclerosi Multipla Tumefattiva, Lorenzo Capone, SMILE, Numero 4 – 2020
5. Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S374-S379.
6. Hardy TA. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):467-474.
7. Mauri-Fàbrega L, Díaz-Sánchez M, Casado-Chocán JL, Uclés-Sánchez AJ. Pseudotumoral forms of multiple sclerosis: report of 14 cases and review of the literature. *Eur Neurol*. 2014;72(1-2):72-78.
8. Jarius S, Haas J, Paul F, Wildemann B. Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease) is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of 92 lumbar punctures. *J Neuroinflammation*. 2019 Feb 28;16(1):51.
9. Kurihara N, Takahashi S, Furuta A, Higano S, Matsumoto K, Tobita M, Konno H, Sakamoto K. MR imaging of multiple sclerosis simulating brain tumor. *Clin Imaging*. 1996 Jul-Sep;20(3):171-7.
10. Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain : A review of reported findings. *J Neurol*. 2008;255(1):1-10.
11. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-886.
12. Lipphardt M, Wallbach M, Koziolok MJ. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 May 25;9(5):1597.
13. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1759-1775.
14. Balloy G, Pelletier J, Suchet L, et al. Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and medium-term outcome in 87 patients. *J Neurol*. 2018;265(10):2251-2259.
15. Wattamwar PR, Baheti NN, Kesavadas C, Nair M, Radhakrishnan A. Evolution and long term outcome in patients presenting with large demyelinating lesions as their first clinical event. *J Neurol Sci*. 2010;297(1-2):29-35.

Sclerosi Multipla, fertilità e procreazione medicalmente assistita

Landi Doriana^{1,2}

¹ Department of Systems Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy

² Multiple Sclerosis Clinical and Research Unit, Fondazione Policlinico di Tor Vergata, Rome, Italy

Analisi di contesto

La Sclerosi Multipla (SM) è la malattia neurologica infiammatoria più comune dell'età giovane-adulta. In media insorge all'incirca a 30 anni di età e ha una prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto nelle fasce di età comprese tra la pubertà e la sesta decade di vita⁽¹⁾.

Questa epoca della vita coincide con l'età fertile ed è generalmente l'età in cui si effettuano le scelte riproduttive e ricevere una diagnosi di SM a questa età può orientare la decisione di concepire.

Numerosi studi, soprattutto relativi alla popolazione femminile, indicano, infatti, che le persone affette da SM hanno in media un numero minore di figli rispetto alla popolazione generale o scelgono di non averne^(2,3).

Le ragioni di questa scelta sono prevalentemente di natura psicosociale (p.es. paura di non essere in grado di accudire i figli a causa della disabilità, paura di trasmettere la patologia o di dover interrompere i trattamenti per la malattia)⁽³⁾; viceversa, la letteratura medica sembra sufficientemente concorde nel ritenere che la malattia e la disfunzione immunologica che la sottende non abbiano un significativo impatto biologico sulla capacità riproduttiva sia maschile che femminile.

Un dato poco considerato è che, in aggiunta alle difficoltà di conciliazione tra lavoro e famiglia comuni alla popolazione generale di pari età, nelle persone che ricevono una diagnosi di SM il tempo necessario per giungere alla diagnosi, per avviare le cure e per ottenere una stabilizzazione del quadro neurologico, possono indipendentemente ritardare la messa in atto del programma di genitorialità. Questo può significare che i primi tentativi di concepimento vengano procrastinati ad una età in cui la fertilità inizia fisiologicamente a ridursi.

Il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), pertanto, sta diventando sempre più comune sia nella SM, come del resto nella popolazione generale⁽⁴⁾.

Di pari passo è aumentata, quindi, la richiesta al neurologo da parte delle coppie con un membro affetto da SM di *counselling* sul tema della sicurezza della PMA e della gestione delle terapie *disease modifying* prima e dopo la procedura. È necessario, quindi, migliorare lo stato delle conoscenze sul tema e promuovere studi volti a chiarire i numerosi aspetti ancora poco esplorati sul tema della fertilità della PMA.

Sclerosi Multipla e fertilità nella donna

Ad oggi non esistono studi volti a studiare in modo prospettico il tasso di gravidanza nelle donne con SM. La maggior parte delle informazioni disponibili riguardo alla fertilità delle donne con SM deriva dallo studio di biomarcatori di riserva ovarica (p.es. Ormone anti-mulleriano, conta follicoli antrali, studio delle variazioni degli ormoni sessuali)⁽⁵⁾.

Gli studi relativi ai livelli di ormone anti-mulleriano hanno ad oggi prodotto risultati difformi.

Uno dei primi lavori effettuato in 76 donne con SM e 58 controlli aveva mostrato che nelle donne con SM si riscontravano valori di ormone anti-mulleriano inferiori ai controlli, indicativi di una ridotta riserva ovarica⁽⁶⁾.

Questa osservazione non è stata confermata da studi successivi^(7,8). In particolare uno studio longitudinale prospettico della durata di 10 anni ha dimostrato che i livelli di ormone anti-mulleriano, corretti per fattori confondenti (età, *body mass index*, fumo di sigaretta, uso di terapie ormonali), non sono ridotti nelle donne con SM rispetto ai controlli⁽⁸⁾.

Allo stesso modo il numero di follicoli antrali ovarici non sembra essere diminuito nelle donne con SM⁽⁷⁾, sebbene siano necessari studi su popolazioni più ampie per una valutazione conclusiva.



Sclerosi Multipla e fertilità nell'uomo

Ad oggi un numero esiguo di dati è disponibile relativamente alla fertilità maschile nella SM.

Uno studio pubblicato nel 2008 condotto in un campione di 68 uomini affetti da SM remittente-ricidivante e progressiva e 48 controlli ha riscontrato valori di ridotti nella conta e nella motilità spermatica e nella proporzione di sperma eumorfo negli individui con SM rispetto ai controlli, in associazione a ridotti livelli di LH, FSH e testosterone⁽⁹⁾. Più recentemente si è osservato, invece, che pazienti con SM remittente-ricidivante non presentano differenze rispetto a soggetti sani di controllo di pari età relativamente a parametri spermatici e ai livelli di steroidi gonadici, fatta eccezione per il testosterone libero che sembra essere significativamente ridotto⁽¹⁰⁾.

Seppure i dati sono rassicuranti riguardo all'impatto della SM sulla fertilità maschile, è necessario tuttavia sottolineare che il successo riproduttivo, negli uomini con SM, in misura maggiore rispetto alle donne, può essere inficiato anche dalla presenza di disturbi sessuali secondari al danno neurologico, tra cui deficit erettivo ed eiaculatorio, anorgasmia, ridotta sensibilità in sede perineale riscontrabili nel 30-90% dei pazienti⁽¹¹⁾.

Pertanto, la valutazione e la gestione dei disturbi sessuali rappresentano elementi integranti e sostanziali del programma assistenziale da offrire agli uomini con SM che vogliono avere un figlio.

Sclerosi Multipla e procreazione medicalmente assistita

Per procreazione medicalmente assistita (PMA) si intende l'insieme di stimolazioni ormonali e procedure *in vitro* su oocita, sperma ed embrione finalizzate all'ottenimento della gravidanza⁽¹²⁾.

Il dibattito sulla sicurezza della PMA nella SM, iniziato all'incirca negli anni 2000, è ancora aperto.

I temi principali di dibattito riguardano l'influenza dei diversi protocolli di stimolazione ormonale preliminari al prelievo dell'oocita e all'impianto dell'embrione sulle ricadute di malattia, la gestione delle terapie *disease modifying* in donne che si accingono ad affrontare una PMA, la percentuale di successo della PMA in queste donne rispetto alla popolazione generale e l'impatto di un eventuale aborto sull'attività malattia, in caso di fallimento della procedura.

Nonostante il crescente bisogno di informazione da parte di neurologi, ginecologi e pazienti con SM, gli studi sono esigui e si tratta perlopiù di *case report* o *case series*. Sulla base delle osservazioni disponibili, si ritiene che la PMA esponga la donna con SM ad aumentato rischio di ricadute di malattia nei mesi successivi alla procedura⁽¹³⁻¹⁶⁾.

In particolare, la maggior parte degli studi è concorde nel ritenere che l'aumento del rischio sia correlato con l'uso di agonisti del GnRH, a differenza degli antagonisti del GnRH⁽¹³⁻¹⁶⁾.

L'effetto attivante degli agonisti del GnRH sembra dovuto alla loro capacità di indurre la proliferazione di cellule mononucleate del sangue periferico che esprimono recettori per il GnRH e che rilasciano citochine proinfiammatorie (i.e. INF gamma)⁽¹⁵⁾.

In relazione alla riuscita della PMA, una recente analisi di numerosi *transfer* embrionali presenti nei registri danesi di malattia ha dimostrato che non vi è una significativa differenza nell'*outcome* del *transfer* in donne con SM rispetto a donne sane. Nelle donne con SM la percentuale di feti nati vivi dopo *transfer* embrionale è il 22%, mentre la percentuale di gravidanze confermate biochimicamente (*alias* positività delle B-HCG) è il 34%; questo indica che circa il 10% delle gravidanze esita in aborto. L'aborto, so-

prattutto, se la gravidanza si interrompe in fase molto precoce, aumenta il rischio di riattivazione clinico-radiologica di malattia in donne con SM sia in gravidanze ottenute in modo naturale che dopo PMA^(16,17).

Pertanto, se nel passato, in assenza di linee guida o raccomandazioni, alle donne veniva consigliato da neurologi e ginecologi di sospendere la terapia in corso⁽¹⁸⁾, oggi, per minimizzare il rischio di ricaduta pre impianto o post-aborto, ci si orienta nel proseguire la terapia fino a gravidanza iniziata e, in casi selezionati, anche durante la gravidanza, tenuto anche conto delle recenti modifiche alla scheda tecnica dei farmaci iniettivi, che non ne controindica più l'uso in gravidanza. Studi *ad hoc* sono tuttavia necessari per verificare l'efficacia di questo approccio.

Altro tema dibattuto è se l'uso di steroidi a basso dosaggio nei mesi precedenti all'impianto sia vantaggioso, tuttavia la loro efficacia protettiva sulle ricadute di malattia degli steroidi non è mai stata esplorata; il loro uso in donne con SM, secondo quanto è emerso dall'analisi dei dati dei registri danesi, sembra, invece, associato ad significativo miglioramento delle percentuali di riuscita del *transfer*, ma non del numero di feti nati vivi⁽¹⁹⁾.

Farmaci per la Sclerosi multipla e fertilità

Per la terapia della SM ci si avvale di farmaci immunomodulanti o immunosoppressivi con meccanismi d'azione molto diversi tra loro.

Alcuni farmaci *disease modifying* usati nel passato, quali ciclofosfamide e mitoxantrone, per il loro effetto citotossico non selettivo su cellule ad elevato tasso di replicazione, potevano ridurre la fertilità maschile e femminile^(20, 21), mentre la maggioranza dei farmaci attualmente in uso non sembra avere effetti significativi, come emerso da studi vi-

tro e nel modello animale.

La Cladribina, in quanto analogo del nucleotide adenosina, possiede la capacità di intercalarsi nel DNA e di inibire la replicazione cellulare e la riparazione del DNA, inducendo la morte cellulare.

Gli studi su modello animale hanno mostrato che, sebbene la Cladribina non riduca la fertilità nel topo maschio, può ridurre il peso testicolare e determinare una dismotilità spermatica transitoria.

Viceversa, gli analoghi della Sfingosina 1-fosfato, secondo alcuni studi preliminari in modelli animali, potrebbero avere una azione protettiva sull'apoptosi follicolare spontanea, ritardando l'invecchiamento ovarico⁽²²⁻²⁴⁾.

Un unico studio ha recentemente esplorato nell'uomo l'effetto di Ocrelizumab e Natalizumab su parametri spermatici dopo 12 mesi di terapia e ha confermato la sicurezza di questo farmaci relativamente alla capacità riproduttiva maschile⁽²⁵⁾.

Conclusioni

Il dibattito sul tema della fertilità nella SM è ancora aperto. Sebbene si ritenga che alla malattia non si associ una riduzione della fertilità secondaria a meccanismi immunologici specifici, come per altre malattie disimmuni sistemiche, tuttavia vi sono aspetti più complessi, quale il ruolo dei farmaci e del *sequencing* terapeutico sulla fertilità, che rimangono ancora ampiamente inesplorati da studi sull'uomo. In un contesto di mancanza di dati robusti a supporto della gestione clinica, assume una importanza sostanziale lo sviluppo di linee guida o raccomandazioni che orientino i clinici neurologi e ginecologi e favoriscano un approccio standardizzato al counselling di coppia e alla gestione dei farmaci soprattutto quando si rende necessario ricorrere a tecniche di PMA.

Bibliografia

1. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, et al (2019) Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 18:269–285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
2. Roux T, Courtilot C, Debs R, et al (2015) Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol* 262:957–960. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7663-1>
3. Ferraro D, Simone AM, Adani G, et al (2017) Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci* 38:1453–1459. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2999-1>
4. de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, et al (2020) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2012†. *Human Reproduction* 35:1900–1913. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa090>
5. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al (2020) Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 13:175628642093616. <https://doi.org/10.1177/1756286420936166>
6. Thöne J, Kollar S, Noursome D, et al (2015) Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 21:41–47. <https://doi.org/10.1177/1352458514540843>

7. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, et al (2016) Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler* 22:564–568. <https://doi.org/10.1177/1352458515602339>
8. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, et al (2018) Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology* 90:e254–e260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004843>
9. Safarinejad MR (2008) Evaluation of Endocrine Profile, Hypothalamic-Pituitary-Testis Axis and Semen Quality in Multiple Sclerosis: Hypothalamic-pituitary-testis axis in multiple sclerosis. *Journal of Neuroendocrinology* 20:1368–1375. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x>
10. D'Amico E, Zanghi A, Burgio G, et al (2020) Gonadal Steroids and Sperm Quality in a Cohort of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Front Neurol* 11:756. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00756>
11. Dastoorpoor M, Zamanian M, Moradzadeh R, et al (2021) Prevalence of sexual dysfunction in men with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 10:10. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01560-x>
12. Farquhar C, Marjoribanks J (2018) Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018:. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
13. Laplaud D-A, Leray E, Barriere P, et al (2006) Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 66:1280–1281. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208521.10685.a6>
14. Hellwig K, Beste C, Brune N, et al (2008) Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol* 255:592–593. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0607-2>
15. Correa J, Farez MF, Ysraelit MC (2012) Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of Neurology* 72:682–694. <https://doi.org/10.1002/ana.23745>
16. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al (2012) Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 83:796–802. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302235>
17. Landi D, Ragonese P, Prosperini L, et al (2018) Abortion induces reactivation of inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1272–1278. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318468>
18. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al (2014) Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 124:1157–1168. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000541>
19. Jølving LR, Larsen MD, Fedder J, Nørgård BM (2020) Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online* 40:711–718. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.013>
20. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al (2003) Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler* 9:446–450. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms926oa>
21. Cocco E, Sardu C, Gallo P, et al (2008) Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 14:1225–1233. <https://doi.org/10.1177/1352458508094882>
22. Li F, Turan V, Lierman S, et al (2014) Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Human Reproduction* 29:107–113. <https://doi.org/10.1093/humrep/det391>
23. Guzel Y, Bildik G, Oktem O (2018) Sphingosine-1-phosphate protects human ovarian follicles from apoptosis in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 222:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.001>
24. Mumusoglu S, Turan V, Uckan H, et al (2018) The Impact of a Long-Acting Oral Sphingosine-1-Phosphate Analogue on Ovarian Aging in a Rat Model. *Reprod Sci* 25:1330–1335. <https://doi.org/10.1177/1933719117741376>
25. D'Amico E, Zanghi A, Calogero AE, Patti F (2021) Male fertility in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab and ocrelizumab: A prospective case-control study. *Mult Scler* 13524585211009208. <https://doi.org/10.1177/13524585211009208>

Early treatment and early switch in RR MS

Maria Laura Stromillo

Dept. of Medicine, Surgery & Neuroscience University of Siena

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia immuno-mediata, cronica, che colpisce il sistema nervoso centrale determinando un processo di demielinizzazione e danno neurodegenerativo irreversibile. È una malattia ad elevata complessità, imprevedibile, contraddistinta da un'estrema variabilità clinica a cui si associa una variabilità interindividuale di risposta ai trattamenti farmacologici. Il decorso della SM è, all'esordio, recidivante-remittente (SMRR) nell'85% dei casi, caratterizzato da un episodio iniziale di disfunzione neurologica, la sindrome clinicamente isolata (CIS), seguito da un periodo di remissione, guarigione clinica, seguito da periodi ricorrenti di ricaduta e remissione, con recupero completo o incompleto del deficit neurologico. Circa il 30-50% dei casi di SM a decorso recidivante-remittente evolve in SM secondariamente progressiva (SMSP), caratterizzata da una graduale progressione anche in assenza di ricadute cliniche, tipiche di questa patologia, comporta una disabilità permanente. Il 15% delle persone presenta un decorso della malattia gradualmente progressivo dall'esordio noto come SM primaria progressiva (SMPP).

Risultano affette da SM circa 2.8 milioni di persone nel mondo, circa 130.000 sono i pazienti in Italia secondo i dati del Barometro 2021 dell'AIMS. Colpisce prevalentemente le giovani donne, con un rapporto di 3 a 1 rispetto agli uomini. Malattia progressivamente invalidante rappresenta una delle cause più comuni di progressiva disabilità neurologica nei giovani adulti. Da un punto di vista patologico la SM è caratterizzata dalla formazione di lesioni che coinvolgono, prevalentemente, la sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale a seguito di un processo di infiammazione, demielinizzazione e perdita assonale, che rappresenta il principale fattore determinante della disabilità irreversibile. L'attività della malattia nelle fasi iniziali, predice la disabilità a lungo termine, come mostrato dal valore prognostico negativo del breve intervallo di tempo tra il primo e il secondo episodio e il numero delle

lesioni alla risonanza magnetica (RM) all'esordio clinico. Tutti questi dati stanno ad indicare che il trattamento precoce nella SM risulta essere di fondamentale importanza e molte evidenze convergono nel supportare ciò (Fig. 1). La scelta della giusta terapia consiste nella capacità di individuare precocemente le caratteristiche del paziente e della "sua forma" di malattia, e studi di storia naturale della malattia hanno confermato che circa l'80% dei pazienti con SM sviluppa nel tempo una grave disabilità.

La variabilità clinica della SM e il numero sempre maggiore di terapie modificanti la malattia (DMT) sono fattori che si combinano per rendere la SM un esempio della necessità di un approccio personalizzato alla terapia farmacologica. Si definisce medicina personalizzata l'approccio al trattamento che tiene conto delle caratteristiche di un individuo, della malattia, delle caratteristiche ambientali e dei tratti biomolecolari. (Fig. 2) Il trattamento personalizzato della SM dipende dalla prognosi al basale, che può essere valutata subito dopo la diagnosi tenendo conto di fattori demografici e ambientali, delle caratteristiche cliniche della malattia, delle misure di RM e dei biomarcatori. I pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli dovrebbero essere avviati precocemente a terapie ad elevata efficacia. I fattori correlati al paziente e i fattori correlati al farmaco, quali comorbidità, pianificazione della gravidanza, preferenze del paziente, sicurezza, prioritari nell'identificare la giusta terapia, devono essere valutati nella discussione sul trattamento tra il neurologo e il paziente (Fig. 3). L'estrema variabilità clinica della malattia insieme alla variabilità della risposta alla terapia impone di porre attenzione alla scelta dei farmaci ponendo quindi l'accento ad un approccio terapeutico di tipo personalizzato. Fondamentale inoltre è la valutazione precoce della risposta al trattamento, importante per riconoscere la necessità di cambiare terapia (*switch terapeutico*); le misure composite che tengono conto dei dati clinici e di RM sono le migliori per prevedere la disabilità a lungo termine.



Fig.1 - Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. (Giancarlo Comi, Marta Radaelli, per Soelberg Sørensen)

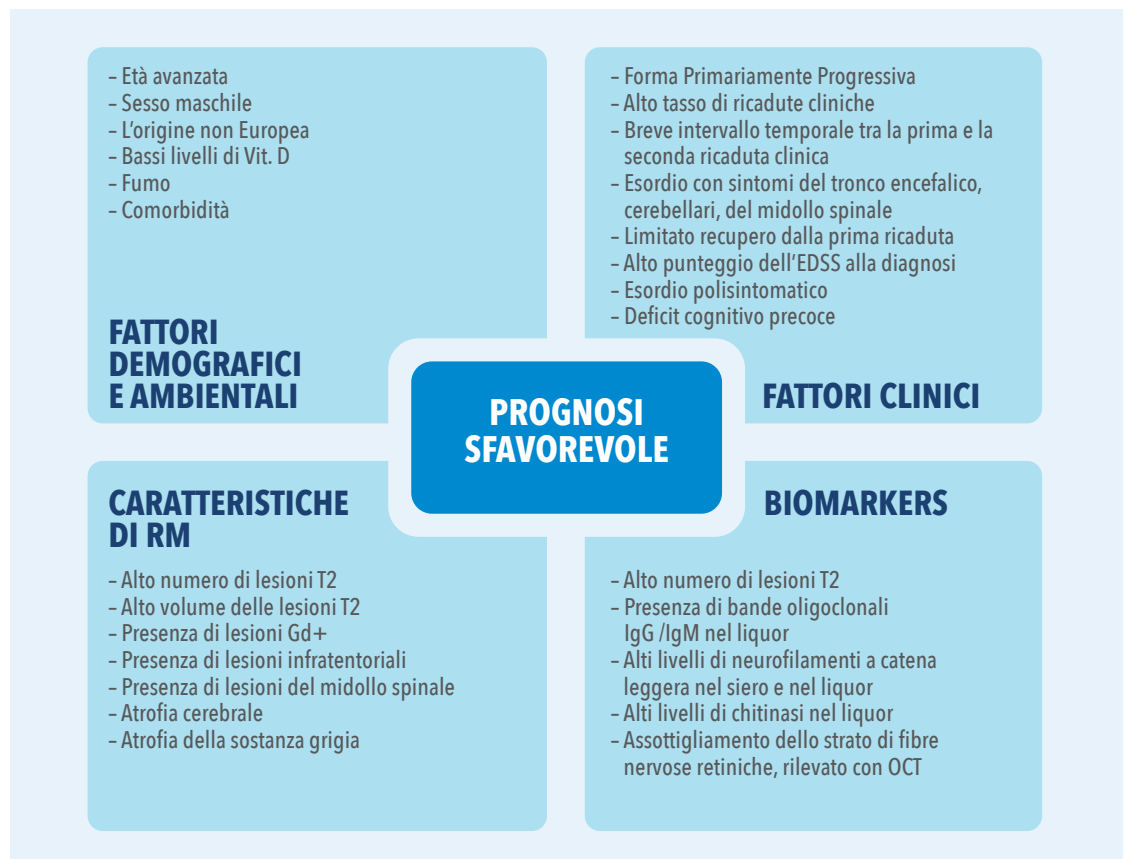


Fig.2 - Fattori di prognosi sfavorevole (Rotstein D and Montalban X Nat Rev Neurol 2019)



Fig.3 - Processo di decisione del trattamento farmacologico. Rotstein D and Montalban X Nat Rev Neurol 2019

Negli ultimi venti anni è mutato radicalmente lo scenario terapeutico della SM. Ad oggi disponiamo di numerosi trattamenti che, anche se non rappresentano la cura risolutiva, sono in grado di ridurre, nella maggior parte dei casi, l'incidenza e la severità delle ricadute cliniche, con conseguente rallentamento della progressione della malattia. In seguito alla possibilità di poter utilizzare diverse terapie farmacologiche specifiche, insieme alla nostra maggiore comprensione dei meccanismi e dell'evoluzione della malattia negli ultimi anni si è assistito ad un cambiamento significativo della prognosi e del decorso della malattia stessa.

La decisione sul tipo di trattamento o il ritardo nell'inizio del trattamento stesso della SM può avere conseguenze sfavorevoli. Dati di uno studio retrospettivo indicano che l'inizio di una terapia ad alta efficacia, avviata entro 2 anni dall'insorgenza della malattia, risulta associata a una minore disabilità dopo 6-10 anni rispetto a quando iniziata più tardi nel corso della malattia. A questo va aggiunto che bisogna tener conto che sebbene le terapie immunomodulanti riducano l'attività della malattia, il tempo necessario per ottenere il massimo effetto non è chiaro (*lag terapeutico*). Tutti questi dati sono molto importanti nelle decisioni riguardanti la sequenza ottimale e la tempistica della terapia della SM. Al fine di uniformare l'atteggiamento riguardo il processo decisionale, negli ultimi anni,

sono state stilate dalle società scientifiche una serie di linee guida, basate sull'evidenza clinica, riguardo il trattamento farmacologico al fine di assistere i neurologi nella scelta terapeutica e per quegli aspetti che possono essere rappresentati da difficoltà che gli stessi si trovano ad affrontare nella pratica clinica quotidiana.

Sono state trattate questioni come la scelta della terapia iniziale e le terapie successive; il modo migliore per monitorare la risposta al trattamento; quando cambiare o interrompere un trattamento; e come gestire la terapia in situazioni particolari come la gravidanza.

Tra queste le linee guida congiunteECTRIMS/EAN che sono state redatte considerando l'ambito europeo, ma non affrontano specifiche questioni organizzative, modelli di gestione o norme paese-specifiche. Le raccomandazioni, infatti, devono essere adattate alle vigenti normative locali e/o le capacità del *team*, le infrastrutture e le strategie costi-benefici. Le raccomandazioni si concentrano sul trattamento farmacologico per la popolazione con SM, pazienti con CIS e i pazienti con SM confermata, distinguendo tra i diversi sottotipi clinici, non è fatto riferimento alla SM pediatrica. Sono stati presi in considerazione tutti i farmaci immunomodulanti e immunosoppressori autorizzati dall'EMA, non includono raccomandazioni relative a terapie combinate o nuovi agenti attivi non ancora approvati dall'EMA al momento della pubblicazione.

Gli aspetti chiave trattati nelle linee guida sono il trattamento precoce in pazienti con SM attiva recidivante-remittente come definita da recidive cliniche e/o attività di risonanza magnetica (lesioni attive, lesioni che aumentano il contrasto; nuove lesioni T2 o inequivocabilmente ingrandite valutate almeno una volta all'anno). Ciò include anche la CIS che soddisfa gli attuali criteri diagnostici per la SM. La scelta del farmaco da utilizzare per la SM attiva recidivante-remittente, tra l'ampia gamma di farmaci disponibili dipenderà da fattori come le caratteristiche del paziente, le comorbidità, la gravità/attività della malattia, il profilo di sicurezza del farmaco, l'accessibilità del farmaco. Per quanto riguarda il monitoraggio della risposta al trattamento le raccomandazioni indicano di tener conto della combinazione delle misure cliniche con la RM.

Nella valutazione della risposta al trattamento si raccomanda di eseguire una RM cerebrale standardizzata, di solito, entro 6 mesi dall'inizio del trattamento e poi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento, tenendo conto del meccanismo d'azione e della velocità d'azione del farmaco e dell'attività di malattia (valutata con misure cliniche e di RM). Nel monitoraggio della risposta al trattamento è molto importante identificare i pazienti che nonostante la terapia presentano una progressione della malattia (*non responders*). Alcuni studi sostengono che l'*optimum* della risposta terapeutica deve essere caratterizzato dal raggiungimento dell'assenza di ricadute cliniche, di progressione

della disabilità e di attività alla RM, condizione definita con l'acronimo NEDA (*No Evident Disease Activity*). Tuttavia, nella pratica clinica potrebbe rappresentare un obiettivo difficile da raggiungere.

Diversi criteri sono stati inoltre proposti per caratterizzare i pazienti *non responders* tra questi il *Rio score* e il *Rio score modificato* che si basano su parametri clinici e di RM. Tuttavia, tutti i criteri richiedono un attento monitoraggio dei pazienti, soprattutto nei primi anni di trattamento perché in questa fase c'è una finestra terapeutica in cui è possibile intervenire sull'attività infiammatoria che rallentandone l'effetto a lungo termine. Il trattamento farmacologico precoce della SM come lo switch terapeutico, hanno un ruolo chiave nella prevenzione dell'accumulo di disabilità, ottimizzando i benefici in termini di precoce ed efficace controllo dell'attività della malattia, compresa la riduzione dell'infiammazione e del danno assonale. Pertanto lo scopo dell'avviamento precoce della DMT nel corso della SM è quello di migliorare la prognosi e ridurre l'insorgenza di danni neurologici, l'accumulo della disabilità e ritardare il momento del passaggio dalla forma recidivante remittente a quella secondariamente progressiva; prevenire il danno assonale che diversi studi anatomopatologici e nuove tecniche di RM hanno evidenziato realizzarsi già nelle fasi precoci della malattia; effettuare, come sottolineato da diversi studi clinici, un trattamento che, in quanto precoce, risulta essere più efficace di quello ritardato.

Bibliografia

- Compston A, Coles, A. *Multiple sclerosis*. Lancet. 2008;
- Lublin FD, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions*. Neurology 2014
- www.atlasofms.org
- Barometro AISM 2021
- Confavreux, C., Vukusic, S. *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. Brain 2006.
- Confavreux, C., Vukusic, S. & Adeleine, P. *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. Brain 2003.
- Weinshenker BG, et al. *The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability*. Brain 1989
- Comi, G., et al. *Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis*. Lancet 2017.
- Rotstein D, Montalban X., *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. Nature Reviews 2019
- He A. et al. *Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study*. Lancet Neurol. 2020
- Roos I, et al. *Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis*. Brain 2020
- Rae-Grant A, 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
- Montalban X, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. Mult Scler. 2018;
- Rio, J. et al. *Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients*. Mult. Scler. 2008.
- Sormani, M. P. et al. *Assessing response to interferon- beta in a multicenter dataset of patients with MS*. Neurology 2016.

La scelta equivalente² con il paziente in mente

L'impegno di VIATRIS nella Sclerosi Multipla



CopemylTRI® 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. CopemylTRI®. 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, pielonefrite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore benigno della cute, neoplasie	Cancro della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia *	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 €

