Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Sclerosi multipla

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Board Scientifico
Dott. Luigi Santoiemma

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
D.Lgs. n.196/2003 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento Meeting Planner s.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a Meeting Planner s.r.l.

Numero chiuso in redazione il 21/12/2015

Sommario



04 **Glatiramer acetato e gravidanza**

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

06 **L'utilizzo dell'interferone beta-1b nella sclerosi multipla**

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

08 **La prescrizione dei farmaci off-label nella sclerosi multipla**

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

13 **L'aderenza alla terapia nella sclerosi multipla**

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

Glatiramer acetato e gravidanza

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica su base autoimmunitaria che colpisce prevalentemente il sesso femminile con un rapporto di 3:1. Poiché la SM è una malattia del giovane-adulto essa colpisce le donne nel periodo fertile. I dati di letteratura disponibili non hanno evidenziato un effetto negativo della gravidanza sul decorso della malattia nel lungo termine. Durante la gravidanza si ha una diminuzione dell'attività di malattia con una riduzione del tasso di ricadute seguito da un aumento dell'attività di malattia dopo il parto. Fattori di rischio conosciuti per l'aumento delle ricadute nel periodo post-partum sono le ricadute nel periodo precedente e durante la gravidanza. Tuttavia, circa il 25% delle donne presenta ricadute durante la gravidanza e circa il 30% presenta ricadute per primo trimestre post-partum. Questi dati sono stati ricavati principalmente da studi con pazienti non in trattamento con farmaci che modificano il decorso della malattia (DMT) sia prima che dopo la gravidanza. Solo negli ultimi anni sono stati pubblicati studi che hanno valutato l'impatto dei DMT sulle gravidanze e tali dati si riferiscono principalmente alla sicurezza e tollerabilità dei DMT.

Sulla base degli studi pubblicati, la FDA e l'EMA hanno considerato il rischio dei farmaci approvati per la terapia della SM e classificato le raccomandazioni come indicato nella tabella seguente.

Table 3 DMTs currently approved for use in MS: general characteristics and pregnancy and lactation risks

Generic (brand) name	Chemical structure	$T_{½}$ (elimination)	FDA category[a]	EMA statement[b]	Lactation category[c]
GA (Copaxone®, Teva Pharmaceutical Industries)	L-glutamic acid polymer with L-alanine, L-lysine, L-tyrosine, molecular weight 5–9 kDa	~20 h	B	2	L3
IM IFNβ-1a (Avonex®, Biogen Idec)	166-aa glycoprotein, molecular weight 23 kDa	~10 h	C	2	L3
SC IFNβ-1a (Rebif®, Merck Serono)	166-aa glycoprotein, molecular weight 23 kDa	69 ± 37 h	C	2	L3
IFNβ-1b (Betaseron®/Betaferon®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Extavia®, Novartis)	165-aa protein product, molecular weight 19 kDa	8 min–4.3 h	C	2	L3
Fingolimod (Gilenya™, Novartis)	2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl] propan-1,3-diol hydrochloride, molecular weight 344 kDa	6–9 days	C	2	L4
Natalizumab (Tysabri®, Biogen Idec)	Recombinant humanized IgG4κ monoclonal antibody, molecular weight 149 kDa	11 ± 4 days	C	2	L3
Mitoxantrone (Novantrone®, EMD Serono)	Synthetic anthracenedione $C_{22}H_{28}N_4O_6 \cdot 2HCl$, molecular weight 517 kDa	23–215 h	D	2	L5

DMT disease-modifying therapy, *MS* multiple sclerosis, $T_{½}$ half-life, *FDA* US Food and Drug Administration, *EMA* European Medicines Agency, *GA* glatiramer acetate, *kDa* kilodaltons, *IM* intramuscular, *IFNβ* interferon beta, *aa* amino acid, *SC* subcutaneous, *IgG4κ* immunoglobulin G4κ

[a] Based on risk of teratogenic effects, medications are classified by the FDA and listed in each drug's respective package insert as pregnancy category A, B, C, D or X; please see each drug's respective package insert [16, 24–26, 34, 38, 46]

[b] Indicates the statement in Table 1 most similar to the statement in the product insert regarding pregnancy risk

[c] Lactation risk categories are currently not listed in drug package inserts; DMT classifications based on lactation risk as L1 (safest), L2 (safer), L3 (moderately safe), L4 (possibly hazardous) or L5 (contraindicated) are from Hale et al. [16]

Il glatiramer acetato (GA) è il solo farmaco che la FDA ha classificato nella categoria B. Questo punteggio deriva dai risultati di studi in animali dove non sono stati evidenziati effetti negativi sullo sviluppo della discendenza con dosi superiori a 36 volte le dosi terapeutiche nell'uomo. Tuttavia, poiché non ci sono studi controllati sull'esposizione al farmaco durante la gravidanza in donne con SM, la FDA raccomanda che l'uso durante la gravidanza sia riservato a casi in cui è chiaramente necessario. L'EMA non provvede a nessun consiglio per l'uso del GA durante la gravidanza.

Uno studio di sorveglianza post-marketing sugli effeti del GA sulla gravidanza, presentato al congresso ECTRIMS del 2003, ha riportato un tasso di aborto del 17% molto simile al tasso della popolazione generale del 10-15% con un'assenza di aumentato rischio di effetti sul feto. Tuttavia, i dati sull'esposizione a GA durante tutto il periodo della gravidanza sono scarsi poiché la maggior parte delle donne interrompono il farmaco nel primo trimestre di gravidanza.

In uno studio retrospettivo su 11 donne trattate con GA per almeno sette mesi durante la gravidanza è stato riportanto che non venivano segnalati danni sul feto e sui bambini seguiti per almeno un anno dopo la nascita. Inoltre veniva riportato una riduzione del tasso di ricadute tra il periodo precedente la gravidanza ed il periodo durante la gestazione che tale tasso si manteneva basso anche nei primi sei mesi dopo il parto.

Uno studio prospettico su 13 donne con elevata attività di malattia precedente la gravidanza riporta risultati simili.

Un altro studio ha riportato i dati di 3 donne che avevano assunto GA per il periodo pre-gravidanza, durante e dopo la gravidanza stessa. I risultati non hanno evidenziato ricadute durante il periodo di gestazione e nei 6 mesi succissivi al parto. In un bambino è stato riportato la presenza di ipospadia.

In uno studio tedesco su 41 donne che hanno avuto una gravidanza mentre erano in trattamento con GA non è stato riportato un aumento di anomalie congenite.

Recentemente sono stati pubblicati i rusltati di uno studio prospettico italiano sugli effetti del GA sulla gravidanza e sul feto di donne esposte al farmaco. Lo studio, effettuato in 21 centri italiani, ha seguito 17 gravidanze di donne in trattamento con GA. I risultati non hanno evidenziato, nei pazienti esposti a GA, un aumento di rischio di aborto spontaneo. Il peso e la lunghezza alla nascita non erano significativamente differenti tra i nati che erano stati esposti a GA rispetto a quelli non esposti. Non era altresi differente il rischio di parto pretermine tra le donne esposte al GA e quelle non esposte. Inoltre non è stata riscontrata nessuna malformazione nei nati esposti a GA.

I dati espsoti hanno cambiato l'atteggiamento del neurologo nella gestione dei trattamenti DMT in caso di gravidanza. In passato veniva sconsigliato di avere una gravidanza durante il trattamento con farmaci DMT. Nelle donne che volevano avere una gravidanza veniva programmata una sospensione di almeno 6 mesi della terapia. I dati della recente letteratura che non hanno evidenziato un aumento di frequenza di aborto o di danni al feto o al bambino hanno fatto si che la donna con SM in trattamento con DMT può programmare la gravidanza anche durante il trattamento. Il trattamento può essere interrotto all'inizio della gravidanza e ripreso nel periodo post-partum. In alcuni casi con elevata attività di malattia il trattamento con GA può essere effettuato anche durante la gravidanza.

Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, et al: The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2012.

Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al: Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. Neurology 2010, 75:1794–1802.

Coyle PK, Johnson K, Pardo L, Stark Y: Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). Neurology 2003, 60:A60.

Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, et al: Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. Arq Neuropsiquiatr 2009, 67:657–660.

Salminen HJ, Leggett H, Boggild M: Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. J Neurol 2010, 257:2020–2023.

Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, et al: Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. CNS Drugs 2010,24:969–976.

Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. BMC Neurology 2012, 12:124

L'utilizzo dell'interferone beta-1b nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica del sistema nervoso centrale a genesi autoimmunitaria. Sebbene l'eziologia è tutt'ora sconosciuta, è ipotizzabile un'alterazione della tolleranza immunitaria correlata con una predisposizione genetica, fattori ambientali ed una alterata regolazione immunitaria. La patogenesi della SM sembra coinvolgere sia una fase infiammatoria che neurodegenerativa, tuttavia non è ben chiara quale sia la relazione causale e temporale tra le due e se esse avvengano in tandem, parallelamente o in entrambi i modi. La SM colpisce generalmente giovani adulti e per tale motivo determina un grande impatto sociale.

Sono attualmente disponibili numerosi trattamenti farmacologici per il controllo della SM che mirano a ridurre la frequenza e la gravità delle recidive e ad arrestare la progressione della disabilità.[1-3] A tale scopo vengono impiegati farmaci che agiscono sull'attività del sistema immunitario modulandola (immunomodulatori) o sopprimendola (immunosoppressori). Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali appartenenti alla classe delle citochine, che mediano attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di interferone: alfa (α), beta (β) e gamma (γ). Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di tipo I e l'interferone gamma come un interferone di tipo II. La suddivisione è basata sul tipo di cellule che li producono e sulle diverse attività biologiche esercitate da ciascun tipo di interferone. Il primo ad essere scoperto fu l'interferon β, grazie alle ricerche di Isaacs e Lindenmann. Esso veniva indicato come 'interferone dei fibroblasti', in quanto prodotto da cellule epiteliali e cellule fibroblastiche in seguito all'azione di acidi nucleici estranei quali virus o di altro tipo. Nel trattamento della SM vengono comunemente impiegati l'interferone β-1b e l'interferone β-1a. Queste molecole differiscono tra loro per la presenza, nell'interferone β-1b, di una sostituzione aminoacidica e per la non glicosilazione. Le attività dell'interferone β-1b sono specie-specifiche per cui le informazioni farmacologiche a nostra disposizione derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi in vivo nell'uomo. Sebbene non ancora completamente chiarito, il suo meccanismo d'azione nella SM sembra esplicarsi attraverso l'interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone β-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle sue attività biologiche. Ampi studi clinici randomizzati e multicentrici, della durata 2 - 3, 5 anni, condotti su pazienti con un primo evento clinico indicativo di SM (ossia con sindrome clinicamente isolata [CIS]) ed in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), hanno dimostrato l'efficacia dell'interferone β-1b alla dose di 250mg per via sottocutanea a giorni alterni.[4,5] Nello studio BENEFIT l'interferone β-1b ha significativamente ridotto, nei pazienti con CIS, il rischio di sviluppare una SM clinicamente definita, rispetto al placebo. In uno studio condotto in pazienti con SMRR, l'interferone β-1b è stato associato ad un tasso annuale di recidiva significativamente più basso e ad una percentuale maggiore di pazienti liberi da ricadute rispetto al placebo. Lo studio INCOMIN condotto sui pazienti con SMRR ha mostrato un vantaggio significativo dell'interferone β-1b rispetto all'interferone β-1a per via intramuscolare in termini di percentuale di recidive e progressione di malattia, nonché di nuove lesioni in RM.

Altri studi comparativi effettuati su pazienti affetti da SMRR non hanno mostrato differenze significative tra l'interferone β-1b e glatiramer acetato (studi BECOME e BEYOND) o interferone β-1a somministrati per via sottocutanea.[6,7]

Nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP), lo European Study Group ha dimostrato che l'interferone β-1b determina un aumento significativo del tempo di progressione della malattia rispetto al placebo, dato tuttavia non confermato da uno studio condotto dal North American Study Group.[8,9] In tali trials clinici sono stati inclusi pazienti con sovrapposta recidiva, ed entrambi gli studi hanno dimostrato una

riduzione annuale della percentuale di recidive. Gli eventi avversi più frequentemente riportati con l'interferone β-1b sono i sintomi simil-influenzali e le reazioni nel sito di iniezione, in genere facilmente gestibili. L'incidenza di questi eventi avversi si riduce solitamente dopo il primo anno di trattamento. La linfopenia è l'alterazione di laboratorio più frequentemente riportata e si verifica nella maggior parte dei pazienti. Depressione, ideazione suicidaria e necrosi nel sito di iniezione sono gli eventi avversi più gravi segnalati in diversi studi clinici. Dati sulla sicurezza a lungo termine, emersi dopo un follow-up di 16 anni, non hanno mostrato nei pazienti trattati con interferone β-1b l'insorgenza di alcun evento avverso inatteso.

In conclusione, l'interferone-β-1b rappresenta un farmaco di prima linea nella terapia della sclerosi multipla con efficacia comprovata nei diversi studi nelle forme emergenti, RRMR e SPMR con ricadute sovrapposte, con un buon profilo di tollerabilità e senza eventi avversi inattesi dopo molti anni di follow-up.

Bibliografia

1. *Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, Bennett R, Cuffel B, Divan V, La-Vallee N, Al-Sabbagh A. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. Eur Neurol. 2008;60:1-11.*
2. *Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. Neurology 2008;71 (suppl 3):s8-13.*
3. *Stuve O, Bennett JL, Hemmer B et al. Pharmacological treatment of early multiple sclerosis. Drugs 2008;68:73-83*
4. *Durelli L. Verdun E, Barbero P. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002;359:1453-60*
5. *Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006;67:1242-9*
6. *O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009 Oct;8(10):889-97*
7. *Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology. 2009 Jun 9;72(23):1976-83.*
8. *European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet. 1998;352:1491-7.*
9. *Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS.Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology. 2004;63:1788-95.*

La prescrizione dei farmaci off-label nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

Uno dei problemi più importanti a cui devono far fronte i medici è quello della prescrizione del principio attivo a seconda delle indicazioni riportate in scheda tecnica. Infatti da alcuni anni, precisamente dal 1998, in Italia è espressamente vietata la prescrizione off-label. Con il termine off-label si indica l'uso di farmaci regolarmente registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute per gli aspetti di indicazioni, modalità e dosi di somministrazione.
La libertà, o meglio la discrezionalità, lasciata al medico di prescrivere i medicinali secondo scienza e coscienza è stata progressivamente limitata da norme restrittive e da divieti. Sotto il profilo etico e deontologico la prescrizione del medico è stata fatta corrispondere in modo sempre più stringente ad atti responsabili basati sull'evidenza delle prove di efficacia e di sicurezza, in ossequio ai criteri della cosiddetta Evidence Based Medicine [1].

Le basi normative

Le normative di riferimento che regolano la possibilità di impiego off-label dei farmaci sono sostanzialmente due [2,3]:

- Legge n. 94/1998
- Legge n. 648/1996.

Entrambi gli atti normativi sono relativi alla "Prescrizione di medicinali per patologie che non dispongono di valida alternativa terapeutica". Tuttavia, mentre con il primo la prescrizione off-label è sempre a totale carico del paziente, la Legge n. 648/1996 individua la possibilità di erogare alcuni specifici tipi di farmaci, per particolari indicazioni o modalità di impiego, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).
L'articolo 3 della Legge n. 94/1998 consente la prescrizione di medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche, vie o modalità di somministrazione, solo nel caso in cui il medico, sotto la propria e diretta responsabilità, ritenga, su basi documentabili, che un paziente non possa essere trattato in maniera utile con medicinali già approvati per quella indicazione terapeutica, via o modalità di somministrazione.
La prescrizione può avvenire esclusivamente nei casi in cui l'impiego proposto del farmaco sia documentato e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Prima della prescrizione il medico deve acquisire il consenso informato scritto del paziente. Questo tipo di prescrizione è sempre a totale carico del cittadino.
La Legge n. 648/1996 consente di erogare a carico del SSN, in mancanza di valida alternativa terapeutica, medicinali inclusi in specifici elenchi predisposti e periodicamente aggiornati dal parte della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA).
L'elenco riepilogativo dei medicinali il cui ultimo aggiornamento risale a gennaio 2008, riporta le relative indicazioni terapeutiche ed i riferimenti della Gazzetta Ufficiale in cui trovare i riferimenti e le determinazioni di inclusione completi.
Per "mancanza di valida alternativa terapeutica" si intende riferirsi a malattie di particolare gravità per le quali non esistano alternative terapeutiche o, i casi in cui queste siano state somministrate senza risultati.
L'inserimento in tali elenchi è previsto per:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano già disponibili risultati di fase seconda;
- da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Anche in questo caso, prima della prescrizione, il medico deve acquisire il consenso informato scritto del paziente.
Le modalità attraverso le quali è possibile accedere all'erogazione dei medicinali inclusi nell'elenco ai sensi della Legge 648/1996 sono state definite dal Provvedimento della CUF del 20 luglio 2000. Le richieste, documentate, di inclusione di farmaci off label negli appositi elenchi possono essere inoltrate alla CTS dell'AIFA su proposta di associazioni di pazienti, società scientifiche, aziende sanitarie, università, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.
La prescrizione di un farmaco incluso nell'elenco della Legge 648/1996 deve essere effettuata da strutture specializzate ospedaliere o universitarie o da istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.
L'erogazione dei medicinali inseriti negli elenchi della Legge 648/1996 prevede la compilazione da par-

te del paziente di un consenso informato scritto nel quale deve risultare che il soggetto è consapevole che sta ricevendo un trattamento per il quale i dati relativi alla sicurezza ed efficacia per l'indicazione terapeutica in oggetto sono incompleti.
Il modulo del consenso informato viene redatto in duplice copia, su carta intestata della struttura presso la quale il paziente è in terapia, datato e firmato personalmente dal paziente e dal medico prescrittore.
La Legge Finanziaria varata in via definitiva dal Parlamento il 21 Dicembre 2008 [4] ha sostanzialmente confermato quanto espresso nelle due normative precedentemente riportate (Legge n. 94/1998 e Legge n. 648/1996). Viene ribadito il divieto di prescrivere medicinali non registrati in Italia (o registrati ma con una diversa indicazione terapeutica) se non siano disponibili almeno i dati favorevoli derivanti da sperimentazione clinica di fase seconda.
Si stabilisce inoltre che l'efficacia di un farmaco non registrato, ai fini del suo inserimento nell'elenco speciale che ne consente la prescrizione a carico del SSN quando manchi una valida alternativa terapeutica tra i farmaci regolarmente in commercio, deve essere oggetto di una specifica valutazione da parte dell'AIFA.

La prescrizione dei farmaci nella sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica del sistema nervoso centrale che attualmente non dispone di cura definitiva. Nel corso degli anni, sono stati sperimentati o effettuati diversi trattamenti senza l'indicazione specifica per la SM. Nel 1996, l'interferone beta 1b è stato il primo farmaco ad essere messo in commercio, seppure con alcune limitazioni, con indicazione specifica per il trattamento dei pazienti SM con forma recidivante remittente[5]. Da allora altri farmaci hanno ottenuto l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento delle diverse forme di SM. Attualmente, sono in commercio con le diverse indicazioni:

- *Interferone beta 1a*
  - sclerosi multipla recidivante. Pazienti con sindrome clinica isolata ad alto rischio di sviluppare una SM clinicamente definita;
  - sclerosi multipla recidivante. Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva in assenza di esacerbazioni;
- *Interferone beta 1b*
  - sclerosi multipla recidivante Pazienti con sindrome clinica isolata ad alto rischio di sviluppare una SM clinicamente definita. Sclerosi multipla secondaria progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive;
- *Glatiramer acetato*
  - sclerosi multipla recidivante;
- *Mitoxantrone*
  - sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia, definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi;
- *Natalizumab*
  - sclerosi multipla recidivante remittente con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta oppure pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida.
- *Fingolimod*
  - sclerosi multipla recidivante remittente con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta oppure pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida.
- *Acido fumarico*
  - sclerosi multipla recidivante-remittente;
- *Teriflunimide*
  - sclerosi multipla recidivante-remittente;
- *Alemtuzumab*
  - sclerosi multipla recidivante remittente con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta oppure pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida.

I farmaci attualmente in commercio hanno l'indicazione per la maggior parte dei pazienti affetti da SM. Tuttavia, non ci sono farmaci che hanno l'indicazione per la SM primitivamente progressiva e nella fase secondariamente progressiva senza attività di malattia. Inoltre, il problema si pone anche in presenza di fallimento terapeutico di un farmaco con indicazione specifica.

Farmaci off-label nella sclerosi multipla

I farmaci immunosoppressori sono stati utilizzati da diversi decenni nella terapia della SM con risultati contrastanti [6]

Ciclofosfamide

La ciclofosfamide (CY) è stato tra i primi agenti chemioterapici ad essere impiegati nella terapia della SM [7]. La CY è un agente antineoplastico sintetico che viene trasformato nel fegato in metabolici alchilanti che interferiscono con la crescita di cellule rapidamente proliferanti. La CY causa un'immune deviazione favorendo la secrezione di citochine Th2 rispetto alle Th1. Nei pazienti con SM le cellule Th2 stimolano la secrezione di anticorpi e determinano una regolazione verso il basso della risposta Th1. Inoltre, la CY ha un effetto immune selettivo soppri-

mendo la IL-12 e la risposta Th1 ed aumentando la risposta Th2/Th3.
Nel 1983 è stato pubblicato uno studio randomizzato, controllato sull'impiego della CY in pazienti con SM progressiva [8]. I pazienti erano divisi in un gruppo trattato per 2-3 settimane con CY endovena (leucopenia di 2000/mm3) ed ACTH, un gruppo trattato con solo ACTH ed un altro trattato con plasmaferesi, ACTH e CY orale. I risultati hanno mostrato che dopo un anno l'80% dei pazienti trattati con CY erano stabili o migliorati in confronto al 20% dei pazienti trattati con ACTH ed al 50% dei pazienti trattati con plasmaferesi. In contrasto a questi risultati positivi altri studi non evidenziarono nessun effetto benefico della CY rispetto al placebo [9,10]. Le differenze nella risposta clinica tra questi diversi trial sono probabilmente in relazione alla diversa selezione dei pazienti ed diverso regime terapeutico.

Azatioprina

L'azatioprina (AZA) è un analogo delle purine che esplica la sua attività sopprimendo la sintesi degli acidi desossiribonucleico e ribonucleico. Questo effetto è molto importante durante la fase S (sintesi del DNA) del ciclo cellulare. Inoltre l'AZA inibisce la proliferazione cellulare e l'espansione di cloni cellulari di tutti i tipi di cellule immunologiche che si dividono attivamente [11,12]. Sebbene i risultati degli studi siano contrastanti [13-15], l'AZA è spesso utilizzata in molti pazienti.

Metotrexate

Il metotrexate è un agente che inibisce la diidrofolato redattasi. Presumibilmente inibisce sia l'immunità cellulo-mediata che quella umorale.
I risultati di uno studio con somministrazione orale di 7.5 mg una volta a settimana ha evidenziato il rallentamento della disabilità in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva [16].

La terapia di combinazione

I farmaci attualmente impiegati come first line per il trattamento della SM risultano efficaci solo in parte, con una percentuale di risposta terapeutica che varia dal 30 al 60% [17]. Questo impone la ricerca di nuovi presidi terapeutici o di nuove strategie di trattamento che consentano di espandere la percentuale di pazienti che rispondono alla terapia.
Il concetto di associazione terapeutica non è nuovo in medicina. Infatti, la terapia di combinazione tra due o più farmaci è già pratica comune in vari settori della medicina quali l'oncologia, l'infettivologia e altre malattie autoimmuni. I fattori che guidano nell'associazione di due o più farmaci possono essere molteplici, ma alcuni sono da ritenersi fondamentali quali: la dimostrata azione terapeutica in monoterapia, il possesso di distinti meccanismi d'azione, l'efficacia in modelli in vitro e animali, la dimostrata tollerabilità e sicurezza.
La terapia combinata può avvenire secondo differenti strategie:

- somministrazione di tipo sequenziale, induzione o terapia di salvataggio;
- sovrapposizione di due o più prodotti con tempistica variabile, terapia combinata sin dall'inizio o dopo un periodo di induzione.

Gli studi sinora condotti nei pazienti con SM, associando due farmaci di categorie diverse, generalmente immunomodulante ed immunosoppressore, hanno fornito risultati incoraggianti anche se su un numero limitato di casi e con un follow-up breve. Il modello di associazione più utilizzato è stato quello detto "di terapia di salvataggio", secondo il quale il farmaco più potente (immunosoppressore) viene aggiunto quando la terapia immunomodulante dimostra una perdita di efficacia. La ciclofosfamide a boli EV mensili o il mitoxantrone a boli EV ogni 3 mesi sono stati usati con successo nel bloccare forme di malattia attive o con rapido deterioramento in pazienti non più rispondenti alle terapie con farmaci immunomodulanti [18-22]. Le associazioni si sono dimostrate ben tollerate, senza ulteriori effetti collaterali rispetto a quelli dei singoli farmaci.
Un'altra associazione praticata con lo scopo di incrementare la percentuale dei pazienti responder è quella di combinare gli IFNβ all'azatioprina [23-25]. Tuttavia tale combinazione potrebbe non essere compatibile da un punto di vista immunologico poiché i due farmaci vanno ad agire sulla stessa via. L'azatioprina va a inibire l'espansione dei cloni linfocitari utili affinché si possa esplicare l'azione dell'IFN. Infatti, in vitro l'azione dell'IFN è ridotta dall'associazione con l'azatioprina ed aumentata da quella con la ciclofosfamide [26].
Un'altra strategia è quella di potenziare l'effetto immunomodulante degli IFN o del GA, utilizzandoli in combinazione tra loro o aggiungendo un altro potenziale immunomodulante. Gli studi esplorativi, condotti utilizzando IFNβ e GA contemporaneamente, hanno dimostrato la tollerabilità di un trattamento combinato con entrambi i farmaci. Uno studio controllato su un ampio numero di pazienti è in corso con l'obiettivo di valutare compiutamente le potenzialità terapeutiche di questa terapia [27].

Art. 3
Legge 8 Aprile 1998, n. 94
Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate

1. Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità.
2. In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
3-bis. Nelle ipotesi disciplinate dai commi 2 e 3 il medico trascrive sulla ricetta, senza riportare le generalità' del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.
4. In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.
5. La violazione, da parte del medico, delle disposizioni del presente articolo è oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.

Art. 82
(Disposizioni sulla spesa e sull'uso dei farmaci)
Legge Finanziaria del 2008

"In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è fatto divieto al medico curante di impiegare ai sensi dell'articolo 3, comma 2 della Legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto Legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda".

Bibliografia

1. *Sackett DL, Richardson WL, Rosenberg WMC, Haynes RB. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.*
2. *Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 in tema di "Conversione in legge del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 300 del 23 dicembre 1996*
3. *Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 in tema di "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998*
4. *Legge finanziaria 2008 (legge n. 244 del 24 dicembre 2007), pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 300 del 28 dicembre 2007, Supplemento Ordinario n. 285*
5. *Decreto Ministeriale del 5.2.1996 in tema di "Autorizzazione all'immissione in commercio, con procedura centralizzata europea, della specialità medicinale Betaferon-Interferone beta-1b" pubblicato sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 41 del 19.2.1996 e successive modificazioni*
6. *Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP JR, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberg DH, Stuart WH, van den Noort S; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002;58:169-78*
7. *Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: a critical review of clinical and immunological effects. Multiple Sclerosis 2002;8:142-154*
8. *Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma-exchange, and ACTH. N Engl J Med 1983;308:173-180*
9. *Likosky WH, Fireman B, Elmore R. Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:1055–60.*

10. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. Lancet 1991;337:441–46
11. Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture: the pharmacology of azathioprine. Ann NY Acad Sci 1993;685:400-407.
12. Spina CA. Azathioprine as an immune modulating drug: clinical applications. Clin Immunol Allergy 1984;4:415-446.
13. Yudkin PI, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine in multiple sclerosis. Lancet 1991;338:1051–1055.
14. Milanese C, La Mantia L, Salmeggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. Journal Neurol 1993;240:295-298.
15. Steck AJ, Regli F, Ochsner F, Gauthier G. Cyclosporine versus azathioprine in the treatment of multiple sclerosis: 12-month clinical and immunological evaluation. Eur Neurol 1990;30:224-228.
16. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Neurology 1995;37:30–40
17. Goodin DS, Biermann LD, Bohlega S, et al. Integratine an evidence-based assessment of benefit and risk in disease-modifying treatment of multiple sclerosis. Curr Med Res Opin 2007;23:2823-2832.
18. Totaro R, Cialfi A, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. High-dose intravenous pulse cyclophosphamide treatment in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 1999;5:S94.
19. Patti F, Cataldi ML, Nicoletti F, Reggio E, Nicoletti A, Reggio A. Combination of cyclophosphamide and Interferon-beta halts progression in patients with rapidly transitional multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;71(3):404-7
20. Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and Interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. Mult Scler. 2005;11(3):296-301
21. Correale J, Rush C, Amengual A, Goicochea MT. Mitoxantrone as rescue therapy in worsening relapsing–remitting MS patients receiving IFN-,. J. Neuroimmunol. 2005;162(1-2):173–183
22. Preiningerova J, Allen N, Conway K, Rizzo M, Sun Z, Lublin F, Cohen J, Ann-Mariee R, Costello K, Syed A, Calabresi P. An open label safety and tolerability study of mitoxantrone combination therapy with either Interferon or glatiramer acetate. Neurology 2004; 62(Suppl.5):A99
23. Fernandez O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Lean A, Luque G, Hervas M, Fernandez V, Capdevila A, de Ramon E. Combination therapy with Interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. J Neurol. 2002;249(8):1058-62
24. Lus G, Romano F, Scuotto A, Accardo C, Cotrufo R. Azathioprine and Interferon beta(1a) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: increasing efficacy of combined treatment. Eur Neurol. 2004;51(1):15-20
25. Pulicken M, Bash CN, Costello K, Said A, Cuffari C, Wilterdink JL, Rogg JM, Mills P, Calabresi PA. Optimization of the safety and efficacy of Interferon beta 1b and azathioprine combination therapy in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11(2):169-74
26. Totaro R, Passacantando A, Russo T. et al. Effects of interferon beta, cyclophosphamide, and azathioprine on cytokine profile in patients with multiple sclerosis. Int J Immunopathol Pharmacol 2005;18:377-383
27. Lublin F. Combination therapy in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (MS). Clinicaltrials.gov. Disponibile su: http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00211887

L'aderenza alla terapia nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale che si caratterizza per la sua estrema variabilità nell'età di insorgenza, nella presentazione dei sintomi oltre che nella differente risposta individuale ai diversi trattamenti utilizzati. Da qui è evidente che una patologia complessa come la SM necessita di un approccio basato si sulle evidenze scientifiche degli studi ma anche di un approccio individuale per ogni singolo paziente in base alle caratteristiche cliniche e radiologiche della malattia ed alle caratteristiche del paziente.
I pazienti ed i familiari devono far fronte a una malattia cronica, potenzialmente invalidante per la quale non esiste ancora una cura definitiva.
Poiché ancora oggi la maggior parte dei pazienti utilizza terapie che modificano il decorso della malattia (DMT) di tipo iniettivo, avere un'aderenza alla terapia ottimale può essere molto difficoltoso.

Definizione di aderenza

Il termine aderenza include tre diversi aspetti: l'accettazione, la persistenza e la compliance.[1] Prima che i pazienti possano aderire ad un regime terapeutico a lungo termine, devono per prima cosa accettare la necessità della terapia. In molti casi, a seguito della diagnosi, i pazienti con SM non hanno un'altra ricaduta o segni o sintomi significativi per mesi o anni, cosa che può rendere loro difficile accettare il fatto che hanno bisogno di terapia routinaria che si devono autosomministrare.[1] Una volta che hanno accettato la necessità del farmaco, i pazienti devono persistere con la terapia. La persistenza è spesso difficile tra i pazienti con SM, soprattutto durante i primi 6 mesi di terapia.[2] La compliance comporta seguire le istruzioni sulla prescrizione (vale a dire, prendere il farmaco al momento giusto, alla giusta dose e nei giorni stabiliti). La mancata compliance può essere un fenomeno comune tra i pazienti con SM che assumono DMT perché a volte dimenticano una dose o non l'assumono deliberatamente.[1] Infatti, è stato riscontrato che la ragione più comune per la mancata compliance tra i pazienti con SM era dimenticare l'iniezione (50%)[3]. Aneddoticamente, i pazienti spesso citano altri motivi come causa di mancata compliance, come la fatica, che necessitano di una pausa o effetti collaterali. Per semplicità, è opportuno utilizzare il termine globale di aderenza, a meno che le informazioni presentate si riferiscono in particolare ad una delle sottocategorie.

Tassi di aderenza

Gli studi effettuati con l'interferone beta (IFN beta) e glatiramer acetato indicano che circa il 60-76% dei pazienti con SM aderisce alla terapia per 2-5 anni.[4-6] Ciò a fronte di un tasso di adesione del 62-64% tra i pazienti trattati con insulina per il diabete di tipo 2[7] e del 68-79% tra i pazienti che assumono farmaci per via orale per insufficienza cardiaca.[8]
La maggior parte dei pazienti che interrompono la terapia tendono a farlo entro i primi 2 anni di trattamento. In una coorte di 107 dei 632 pazienti che sono stati osservati per 8 anni (media, 47.1 mesi) e che hanno interrotto il trattamento con interferone beta o glatiramer acetato, circa il 49% ha interrotto il trattamento entro i primi 2 anni.
La non aderenza alla terapia può portare ad un peggioramento dello stato di salute.[10,11] Uno studio ha dimostrato che i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente che hanno interrotto la terapia ha presentato un significativo aumento del punteggio EDSS al follow-up rispetto ai pazienti che sono rimasti in trattamento.[9] Inoltre, la proporzione di pazienti che erano liberi da recidiva e liberi da progressione è risultato significativamente più basso tra coloro che hanno interrotto la terapia.[9]

Ostacoli all'aderenza

I pazienti con SM incontrano diversi ostacoli all'aderenza. Tra questi, i più importanti sono i problemi con l'iniezione, la percepita mancanza di efficacia e gli eventi avversi.

Problemi con l'iniezione

Uno dei principali ostacoli all'aderenza tra i pazienti con sclerosi multipla è che la maggior parte delle terapie attualmente disponibili per la sclerosi multipla recidivante-remittente richiede la somministrazione parenterale tramite auto-iniezione o infusione parenterale. Le reazioni più comuni quando ai pazienti è richiesta l'auto-iniezione sono la paura, l'ansia, le reazioni autonomiche ed il disgusto.[11] Alcuni pazienti evitano l'auto-iniezione facendosi somministrare la terapia da parenti. Dipendere da un'altra persona

per iniettare la terapia può essere un ostacolo all'aderenza poiché limita l'indipendenza del paziente e aumenta la probabilità di non effettuare delle iniezioni se il membro della famiglia designato non è disponibile.[11] In uno studio, 12 pazienti che avevano riportato di non aver effettuato almeno 1 iniezione, 10 dichiaravano che si servivano di qualcun altro per somministrare le iniezioni.[12] Nello stesso studio, 13 di 101 pazienti che avevano interrotto la terapia a 6 mesi lo hanno fatto perché non potevano somministrarsi l'iniezione.

Inoltre, i motivi per i problemi con l'iniezione vanno al di là della semplice fobia per l'ago. Alcuni pazienti ritengono che le iniezioni sono pericolose. Nelle loro menti, questo è confermato se hanno una risposta autonomica (ad esempio, vampate di calore, palpitazioni) quando effettuano l'iniezione.[11] Altri pazienti sviluppano convinzioni distorte circa le iniezioni e credono che le iniezioni sono un simbolo del carico di malattia, piuttosto che la gestione ottimale della malattia.[11]

Percepita mancanza di efficacia

Alcuni pazienti asseriscono che il trattamento non funziona quando i sintomi non scompaiono con l'assunzione regolare della terapia o se sperimentano nuovi sintomi. Questa mancanza di percezione di efficacia può essere il risultato di aspettative irrealistiche di trattamento.

Le DMT modificano la risposta immunitaria ma non possono curare la SM, quindi, i pazienti possono continuare a presentare recidive, a presentare progressione di malattia, e nuove lesioni cerebrali riscontrate alla risonanza magnetica. A differenza di altre terapie iniettabili, come l'insulina, che permettono ad un paziente di misurarne l'efficacia mediante controlli routinari dei livelli di glucosio nel sangue, non esistono marker affidabili e specifici per determinare se una terapia funziona in modo ottimale per un singolo paziente con SM. Gli studi mostrano che la percepita mancanza di efficacia varia tra il 30% ed il 52% delle interruzioni di trattamento.[2,9] in uno studio di Tremlett e colleghi [2] viene riportato che la mancanza di efficacia è stato il motivo più comunemente riportato per l'interruzione della terapia per più di 1 mese di durata tra i pazienti che ricevono terapia con IFN beta. Mohr e colleghi[13] hanno riportato che, prima dell'inizio della terapia, il 57% dei pazienti ha avuto aspettative ottimisticamente irrealistiche circa la possibilità per una terapia di ridurre le recidive e il 34% aveva simili aspettative circa la capacità della terapia di migliorare lo stato di salute.

Eventi avversi

Gli eventi avversi sono un altro importante motivo per la mancata aderenza alla terapia, con studi che riportano che dal 14% al 51% dei pazienti interrompere la terapia per questo motivo.[5,6,10] Negli studi clinici con IFN beta, gli eventi avversi più comuni di intervento clinico (l'interruzione, la regolazione del dosaggio o di necessità di trattamenti concomitanti) incluso i sintomi simil-influenzali,[14-16] depressione,[14-16] reazioni nel sito di iniezione,[14,16] e aumento degli enzimi epatici.[14,16] In uno studio retrospettivo che comprendeva 394 pazienti affetti da SM trattati fino a 8 anni con IFN beta, gli eventi avversi più comunemente riportati di sospensione sono stati sintomi simil-influenzali (23%), depressione (21%), fatica (16%) e reazioni al sito di iniezione (16%).[5] Negli studi clinici con glatiramer acetato, gli eventi avversi più comuni che richiedevano un intervento clinico sono state le reazioni al sito di iniezione, vasodilatazione, tachicardia, tremori, e la depressione.[17] Circa il 10% dei pazienti che sono trattati con glatiramer acetato hanno una reazione sistemica post-iniettiva caratterizzata da vampate di calore, tachicardia e dispnea.[17] Anche se questo tende a risolvere in pochi minuti, può essere molto spaventoso quando si presenta alla prima esperienza e può influenzare la volontà di un paziente ad aderire alla terapia. Inoltre, in letteratura sono riportati numerosi casi di lipoatrofia associata con l'uso di glatiramer acetato.[18--20] In uno studio di Edgar e colleghi,[19] 34 di 76 pazienti che erano o erano stati sottoposti a glatiramer acetato hanno sviluppato lipoatrofia e il 12 (35%) dei pazienti ha interrotto la terapia. Lipoatrofia o anomalie della pelle è stato segnalato come uno dei motivi più comuni per l'interruzione del trattamento. Lo sviluppo di lipoatrofia è deturpante, spesso un effetto permanente, ed è associata con un notevole impatto psicologico.[19]

Altri ostacoli

Altri potenziali ostacoli all'aderenza si evidenziano attraverso la discussione con i pazienti. Una di queste è l'autocompiacimento. Nelle fasi iniziali, la terapia è spesso prescritta quando un paziente è in remissione, rendendo più difficile per alcuni pazienti l'impegno ad autosomministrarsi l'iniezione quando si sentono bene. Inoltre, i pazienti che sono stati in terapia per un po' e non hanno rilevato recidive o segni di progressione può cominciare a pensare che non c'è più bisogno di terapia, o almeno non in modo regolare, come prescritta.[21]

La fatica del trattamento può essere un problema grave tra i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine. Dopo diversi anni di auto-iniezione, alcuni pazienti sono semplicemente stanchi del processo e delle restrizioni determinati dalla terapia MS sulle loro vite. In alcuni casi, questa è un'altra forma di compiacenza, ma in altri può essere correlata a deficit cognitivi o funzionali associati alla SM. I deficit

cognitivi possono interferire con la memoria di un paziente, rendendo più probabile che lui o lei si dimentica l'iniezione o hanno difficoltà a eseguire l'operazione. I problemi motori possono ostacolare la capacità di alcuni pazienti di ricostruire il farmaco o somministrare l'iniezione. La depressione e la fatica possono altresì influire sulla capacità di un paziente o la volontà di somministrasi la terapia.

Predittori di aderenza

L'autoefficacia, l'autostima, la speranza, e la disabilità sono stati riportati come importanti fattori predittivi dell'aderenza.[22] Su questa base, [22] è stato condotto uno studio sulla valutazione dei predittori di aderenza in 341 pazienti RRMS che assumevano glatiramer acetato riscontrando che auto-efficacia, la speranza, il percepito sostegno dell'assistenza sanitaria, e nessun uso precedente di DMT sono predittori significativi. In un'altra valutazione in 199 pazienti con auto-riferita forma progressiva di SM,[23] l'auto-efficacia, percepito supporto di assistenza sanitaria e sostegno familiare sono risultati essere predittori significativi di aderenza alla terapia con glatiramer acetato. In un sondaggio telefonico su 89 veterani con una storia lunga di SM (durata media, 12 anni) che assumevano DMT (IFN beta-1b, IFN beta-1a, o glatiramer acetato) per una media di 3 anni, i percepiti benefici di aderenza erano indipendentemente predittivi di aderenza al trattamento nel corso di un follow-up di 6 mesi.[24] Colloqui con i pazienti suggeriscono che una motivazione importante per l'aderenza è la paura di avere ricadute o disabilità future.

Importanza della relazione tra il paziente ed il sistema sanitario

La relazione tra paziente e sistema sanitario è spesso complessa, ed una relazione non ottimale può contribuire ad una riduzione di aderenza al trattamento. [25] Per i pazienti con una malattia neurologica cronica come la sclerosi multipla, è importante mantenere un dialogo aperto e fiducioso tra operatore sanitario e paziente. Sia il paziente che l'operatore sanitario devono capire quello che ciascuno si aspetta dall'altro per stabilire una relazione soddisfacente.

Poiché sappiamo che la diagnosi precoce della SM è cruciale per l'inizio tempestivo della terapia, gli operatori sanitari si trovano nella posizione di dover parlare di SM, come possibile diagnosi precoce, ancora prima della diagnosi vera e propria. Come l'operatore sanitario presenta la diagnosi e le opzioni di trattamento e la loro disponibilità ad ascoltare i pazienti possono dettare le future relazioni terapeutiche. L'onestà e la trasparenza nelle prime fasi migliora il rapporto e stabilisce la base per la fiducia. Come i pazienti avvertono i sintomi è individuale e soggettivo. La percezione della gravità dei sintomi può variare notevolmente da paziente a paziente. Questa differenza nella percezione può portare alla rottura di comunicazione.

La comprensione e l'empatia per i timori del paziente, le aspettative e le credenze di salute sono cruciali. I pazienti hanno bisogno di sentire che l'operatore sanitario comprende le sfide che una diagnosi di SM presenta: sentimenti di impotenza, cambiamento del ruolo familiare e di lavoro e le difficoltà connesse con l'adesione alle terapie iniettabili. È stato evidenziato che il percepito supporto medico è un predittore significativo di aderenza. [23]

Una giusta relazione tra sistema sanitario e paziente richiede rispetto reciproco, onestà e trasparenza. Tale rapporto consente ai pazienti di beneficiare al massimo dalla conoscenza del fornitore di assistenza sanitaria e esso avrà maggiori probabilità di rispondere adeguatamente alle esigenze ed alle aspettative del paziente.

Strategie e tecniche per mantenere l'aderenza al trattamento

Sono disponibili numerose strategie per aiutare i pazienti a superare gli ostacoli connessi con l'adesione alla terapia. L'istruzione sulle tecniche di iniezione e su ciò che il paziente può ragionevolmente aspettarsi da una terapia, e dalla SM stessa, è una strategia chiave per mantenere l'aderenza al trattamento e questo deve essere un processo continuo. In aggiunta, il valore del trattamento e l'importanza dell'adesione devono essere rafforzate più volte.

I principali indizi di mancata aderenza comprendono gli appuntamenti mancati, le siringhe dimenticate e l'evasività da parte del paziente. I pazienti dovrebbero essere invitati a parlare di come stanno affrontando il trattamento in modo specifico, diretto ma non conflittuale. Chiedere al paziente se sta assumendo la terapia non è sufficiente, devono essere poste domande specifiche, quali "quante iniezioni hai dimenticato nel mese precedente?" Se i pazienti dicono di avere difficoltà, gli operatori sanitari dovrebbero fare ogni sforzo e collaborare, lavorare con il paziente per trovare una soluzione accettabile. In alcuni casi, la soluzione può comportare la ricerca di aiuto da parte di familiari e/o amici.

In altri casi, possono essere necessari sistemi per ricordare, come ad esempio diario del farmaco o allarmi sonori, in particolare nei pazienti che presentano disfunzioni cognitive. Indipendentemente da ciò, diversi passi devono presi in considerazione per determinare il modo migliore per mantenere l'aderenza al trattamento per il singolo paziente: aspettative realistiche, indirizzare l'ansia dell'iniezione, mitigare e gestire gli eventi avversi.

Impostare aspettative realistiche

Un semplice punto di partenza per promuovere l'adesione è educare i pazienti circa la necessità della terapia, ma impostare aspettative realistiche. Per esempio, i pazienti devono essere informati che, sebbene i farmaci disponibili riducono l'incidenza di recidive di circa il 30%-50%, il trattamento riduce anche la frequenza e la gravità delle recidive.[1] Anche se le DMT non curano la SM, attraverso la riduzione delle ricadute e il ritardo nella progressione, possono aiutare i pazienti a mantenere la funzionalità e la qualità della vita. Inoltre, i pazienti che sono in remissione devono capire che anche se non hanno recidive o di segni di progressione, la malattia può essere attiva a livello subclinico e, quindi, continuare la terapia è necessario per contribuire a ridurre il carico di malattia.

Trattare con l'ansia di iniezione

I pazienti che hanno problemi con il concetto di auto-iniezione possono avere bisogno di un training intensivo per promuovere l'adesione. Una volta che sono ben addestrati, la maggior parte dei pazienti trova il processo più facile di quanto pensassero ed hanno meno problemi con l'aderenza.

Per coloro che hanno problemi di esperienza, il primo passo è quello di placare i timori circa la sicurezza delle iniezioni. Ciò può essere eseguito educandoli sull'appropriata preparazione dei farmaci e la tecnica di iniezione.[11] Ad esempio, alcuni pazienti possono essere preoccupati del fatto che la bolla d'aria nella siringa possa causare un embolia gassosa, o che l'iniezione stessa dia un danno muscolare o delle ossa. Spiegare che le complicanze dovute all'iniezione sono estremamente improbabili, soprattutto se l'iniezione viene effettuata in condizioni igieniche adeguate e con la tecnica corretta, possono aiutare ad affrontare queste paure.

Far fronte alle eventi avversi

Gli eventi avversi possono essere un grave ostacolo per l'adesione alla terapia.[5,6,10] Tuttavia, La maggior parte degli eventi avversi associati con le DMT possono essere gestiti con appropriate tecniche di iniezione ed adeguamenti dello stile di vita.[26]

I sintomi simil-influenzali sono associati con l'uso di IFN beta; questi si manifestano generalmente entro 2-6 ore dall'iniezione e si risolvono entro 24 ore. I pazienti devono capire che il loro farmaco non dà l'influenza, ma piuttosto si possono verificare sintomi simili a una malattia influenzale. Informare i pazienti dei sintomi specifici, piuttosto che usare il termine "sintomi simil-influenzali" può aiutare a minimizzare le preoccupazioni di molti di loro. Misure che contribuiscano a ridurre questi sintomi comprendono la titolazione graduale del farmaco prescritto da una bassa dose iniziale e lentamente crescente fino alla dose intera. L'uso concomitante di un antipiretico o farmaci antinfiammatori non steroidei contribuisce a ridurre la febbre e la dolorabilità associati ai sintomi simil-influenzali. Misure non farmacologiche comprendono la somministrazione serale di iniezioni, che consente ai pazienti di dormire durante la possibile comparsa dei sintomi simil-influenzali, o programmare le iniezioni (quando possibile) nei giorni in cui i sintomi sono meno importanti.

Alcune misure possono essere adottate per attenuare o evitare reazioni al sito di iniezione e di dolore. I pazienti devono essere avvisati di ruotare il sito di iniezione, lavarsi accuratamente le mani e pulire il sito di iniezione per evitare infezioni, permettere al farmaco di riscaldarsi a temperatura ambiente. Utilizzare del ghiaccio da mettere sul sito di iniezione prima della somministrazione. In alternativa, alcuni pazienti trovano utile l'applicazione di calore piuttosto che il ghiaccio sul sito di iniezione prima di iniettare. Il dolore delle iniezioni intradermiche può essere evitato facendo in modo che l'ago entri tutto sotto la superficie della pelle prima dell'iniezione. L'uso dell'autoiniettore può contribuire a raggiungere la profondità appropriata dell'ago. Se necessario, può essere utilizzato un anestetico locale (ad esempio, lidocaina) per prevenire dolore nel sito di iniezione.[26]

Le reazioni sistemiche riscontrate dopo la somministrazione di glatiramer acetato sono caratterizzati da una combinazione di vampate di calore, dolore al petto, palpitazioni, ansia, dispnea, costrizione alla gola ed orticaria. I sintomi possono durare da 30 secondi a 30 minuti e possono verificarsi anche diversi mesi dopo l'inizio della terapia. Queste reazioni tendono ad essere auto-limitante e di solito non richiedono trattamento. Per i casi in cui queste reazioni persistono e causano una riduzione di aderenza alla terapia, il medico dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di cambiare terapia. Quando si comincia la terapia con glatiramer acetato, i pazienti devono essere informati del rischio di reazioni sistemiche, che sono temporanei e non considerati nocivi.

Bibliografia

1. *Devonshire V. Adherence to Disease-Modifying Therapy: Recognizing the Barriers and Offering Solutions. Ridgewood, NJ: Delaware Media Group, LLC; 2007.*
2. *Tremlett HL. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. Neurology. 2003;61:551–554.*
3. *Devonshire V, et al. The Global Adherence Project (GAP)–A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. Presented at the 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 27–30, 2006; Madrid, Spain.*
4. *Haas J. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). Eur J Neurol. 2005;12:425–431.*
5. *O'Rourke KE. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. Mult Scler. 2005;11:46–50.*
6. *Ruggieri RM, et al. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Neurol Sci. 2003;24:361–364.*
7. *Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1218–1224.*
8. *Murray MD, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146:714–725.*
9. *Rio J, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11:306–309*
10. *Clerico M. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. J Neurol Sci. 2007;259:104–108.*
11. *Cox D. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2006;38:167–171.*
12. *Mohr DC. Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis: the influence of self-efficacy expectations and injection anxiety on adherence and ability to self-inject. Ann Behav Med. 2001;23:125–132.*
13. *Mohr DC, et al. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. Mult Scler. 1996;2:222–226.*
14. *Rebif [R] [package insert] Rockland, Massachusetts, and New York, NY: EMD Serono, Inc., and Pfizer Inc; 2008.*
15. *Avonex [R] [package insert] Cambridge, Massachusetts: Biogen Idec Inc; 2006.*
16. *Betaseron [R] [package insert] Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2007.*
17. *Copaxone [R] [package insert] Kfar-Saba, Israel: Teva Pharmaceuticals Industries, LTD; 2007.*
18. *Drago F. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis. Arch Dermatol. 1999;135:1277–1278.*
19. *Edgar CM. Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. Can J Neurol Sci. 2004;31:58–63.*
20. *Soos N. Localized panniculitis and subsequent lipoatrophy with subcutaneous glatiramer acetate (Copaxone) injection for the treatment of multiple sclerosis. Am J Clin Dermatol. 2004;5:357–359.*
21. *Cohen BA. Adherence to disease-modifying therapy for multiple sclerosis. Int J MS Care. 2006;(February Supplement):32–37.*
22. *Fraser C. Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2001;33:231–239.*
23. *Fraser C. Predictors of adherence to glatiramer acetate therapy in individuals with self-reported progressive forms of multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2003;35:163–170.*
24. *Turner AP. Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model. Mult Scler. 2007;13:1146–1152.*
25. *Osterberg L. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353:487–497.*
26. *Langer-Gould A. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. Neurology. 2004;63:S35–41.*

www.valutareinsanita.it