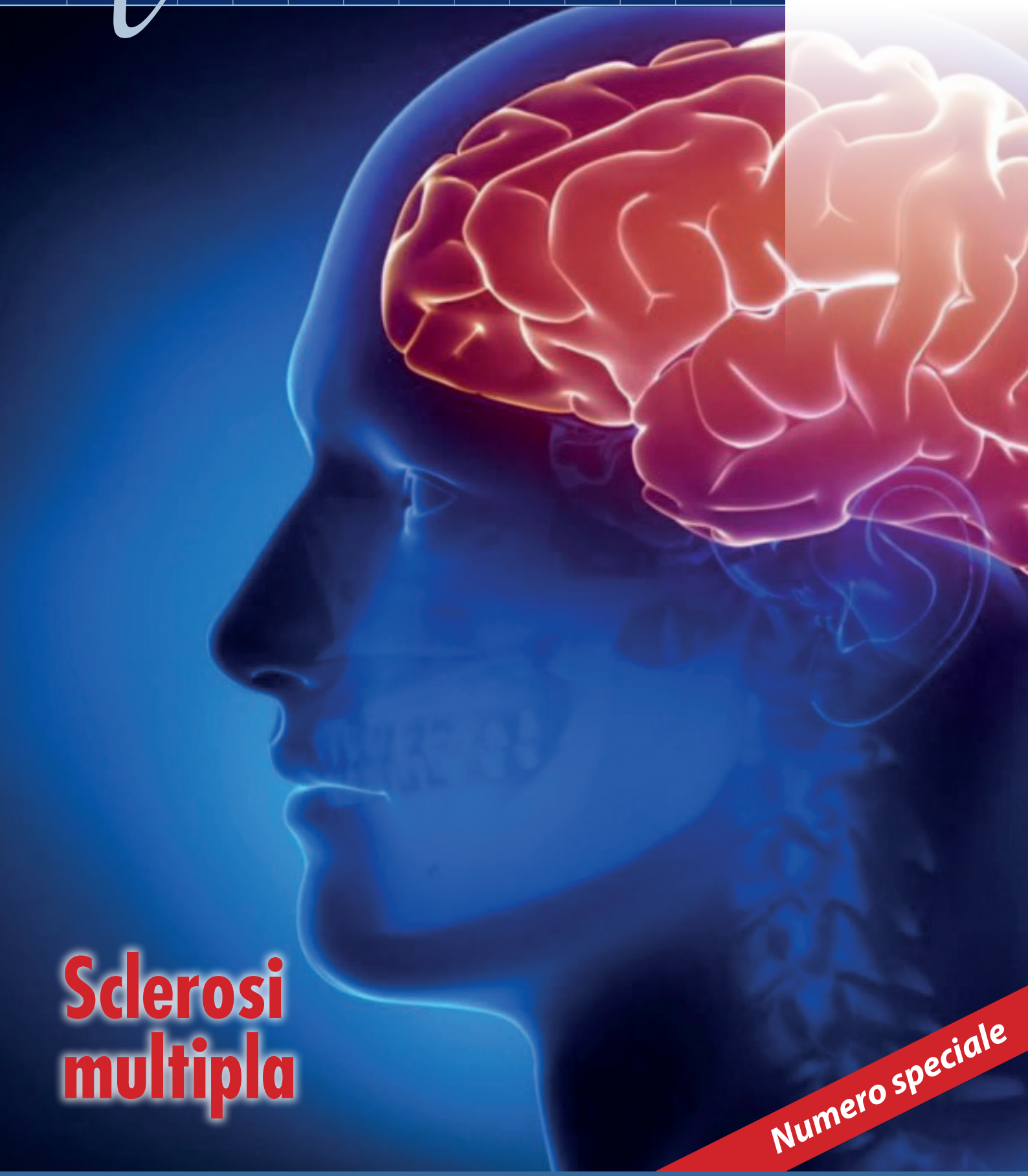
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

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

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 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 Divisione Paracadutisti Folgore, 5 - 70125 Bari

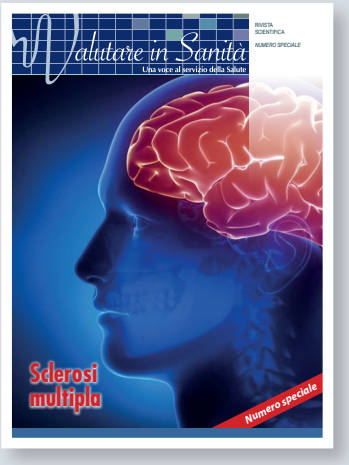
Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
Regolamento UE 679/2016 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 a luglio 2020

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Roche.

Sommario



Razionale Scientifico

La Sclerosi Multipla in questo ultimo quinquennio sta vivendo un periodo di grandi acquisizioni scientifiche sia sulla fisiopatologia della malattia che in termini di disponibilità di trattamenti approvati.
Un ruolo importante a tale senso è da imputarsi alla scoperta o alla riscoperta dei linfociti B nel processo patogenetico della patologia.

A tale riguardo queste lezioni vogliono rappresentare un punto della situazione su tale aspetto patogenetico ed il successivo sviluppo di terapie per così dire mirate a limitare/neutralizzare la aggressività di tali piccole ma malefiche cellule.

In particolare, il focus di questo numero saranno le cellule B, attori chiave nella Sclerosi Multipla, e ocrelizumab che per il suo peculiare meccanismo d'azione va a bloccare un tipo particolare di cellule B che esprimono il CD20. Verrà fatto anche un approfondimento sul suo profilo di sicurezza ed efficacia nel lungo termine secondo quanto evidenziato dagli studi di estensione della fase registrativa.
Una lezione sarà poi dedicata alla forma di Sclerosi Multipla di tipo Primariamente Progressivo per la quale ocrelizumab è ad oggi l'unica opzione terapeutica approvata.

N. 2 lezioni testuali

04 Caso clinico 1

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

06 Caso clinico 2

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

Caso clinico 1

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

Paziente di anni 40, casalinga, coniugata, laureata in Conservazione Dei Beni Culturali, un figlio, due sorelle in a.b.s.

AFa: nega familiarità per patologie neurologiche e autoimmuni.

AF: dieta variegata, fuma circa 5 sigarette/die , occasionale consumo di alcolici, diuresi fisiologica, alvo tendenzialmente stitico, mestruo regolare, destrimane, nega allergie.

APR: appendicectomia a 14 anni, parto cesareo ad ottobre 2016. Non assume farmaci cronicamente.

APP: a marzo 2017 riferisce la comparsa di algia acuta alla spalla destra e ipoestesia all'arto superiore di destra, con successiva rapida insorgenza di un deficit di forza moderato-severo.

All'esordio della sintomatologia richiede valutazione ortopedica che consiglia terapia steroidea a basso dosaggio con minimo beneficio. Appena dopo sarà richiesta valutazione neurologica con RMN Encefalo che mostrerà aree multiple pseudonodulari in sostanza bianca di recente esordio in sede frontale sinistra, associate ad aree analoghe nella sostanza bianca sovratentoriale destra.

Pratica ricovero con un esame neurologico all'ingresso che mostra una grave paresi dell'arto superiore di destra, abduzione dello stesso a 45 gradi, accenno alla flessione dell'avambraccio, deficit completo della flesso-estensione delle dita e del carpo, slivellamento di circa 30 gradi in Mingazzini II a destra, ROT prevalenti a sinistra, rotulei vivaci, RCP in flessione a sinistra, estende a destra, Hoffmann presente bilateralmente, difficoltose le prove indice-naso e calcagno-ginocchio. EDSS: 3.5
La rachicentesi diagnostica mostra un Indice di Link in lieve aumento (0,67) e BOC presenti.
La RMN Midollo non mostra lesioni mieliche.
Il potenziale evocato visivo si presenta normale, quello sensitivo-motorio dell'arto superiore di destra assente.
Il controllo di RMN Encefalo con m.d.c. conferma il carico lesionale moderato-severo con potenziamento di alcune aree.

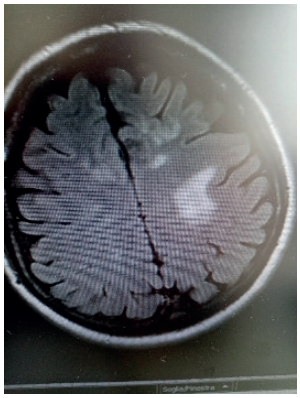


Fig.1

Durante il ricovero pratica terapia steroidea ad alto dosaggio (Metilprednisolone 16 mg per 5 giorni) con moderato miglioramento del quadro clinico.

In considerazione delle caratteristiche di esordio clinico, del carico lesionale e del parziale recupero del deficit (nell'ipotesi di Sclerosi Multipla ad alta attività, previo ulteriori controlli ematici e la negatività dello JCV test) si inizia terapia con Natalizumab con buona aderenza e senza nessun effetto collaterale .
Ad aprile 2018 la paziente riferisce di essere incinta all'ottava settimana di gravidanza gemellare.
Si informano paziente e marito sul rischio elevato derivante dalla sospensione terapeutica e si decide di continuare la terapia in atto con Natalizumab.

Regolari i controlli ematici e clinico-neurologici fino alla XXIII settimana di gravidanza, quando dopo 7 infusioni di Natalizumab si decide di sospendere la terapia.
Ad Ottobre 2018 parto cesareo gemellare senza complicanze, i due neonati presentano un buono stato di salute, pesano rispettivamente 2,270 Kg e 2,150 Kg.
Nello stesso periodo la paziente riprende la terapia con Natalizumab (che sta praticando tuttora).
Il follow up radiologico a luglio 2020 non ha mostrato progressione o attività di malattia.
Il decorso clinico è stato caratterizzato da un progressivo miglioramento del deficit e attualmente l'esame neurologico evidenzia uno sfumato deficit alla contro-resistenza distale all'arto superiore di destra con sfumata pronazione allo stesso arto. Null'altro di focale. EDSS:2.0.

La Sclerosi Multipla è una patologia neurologica più frequente nel sesso femminile e solitamente esordisce tra la seconda e la quarta decade di vita. Per questi motivi, proprio al momento della diagnosi, spesso le donne si interrogano sulla possibilità di affrontare una gravidanza e quanto le terapie possano incidere sull'esito della stessa.

Ormai da un ventennio è noto che la gravidanza mostri un effetto protettivo sulla malattia, anche se, nei casi di patologia attiva, sembra esserci un effetto negativo.
Le terapie attualmente disponibile per la Sclerosi Multipla hanno lo scopo di rallentare la progressione della malattia e, sebbene ad oggi non siano ancora delineate delle vere linee guida sulla gestione della gravidanza in corso di terapia, i registri hanno suggerito che alcuni farmaci possono essere ben gestiti e sembrano essere relativamente sicuri per la madre e per il feto.

Il Natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che impedisce l'entrata nel sistema nervoso centrale dei linfociti attivati, inibendo pertanto l'attività infiammatoria. Il

farmaco pertanto offre una potente azione antinfiammatoria, dimostrata da una pressochè riduzione totale delle ricadute e da una stabilizzazione o miglioramento della disabilità.
Numerosi dati di letteratura sono ad oggi presenti riguardo l'uso del Natalizumab in gravidanza, sebbene la scheda tecnica del prodotto riporti che è necessaria una valutazione del rischio-beneficio e deve tener conto delle condizioni cliniche della paziente e il possibile ritorno di attività di malattia dopo l'interruzione del medicinale.

Il TPER è un registro internazionale in cui vengono raccolti i dati di pazienti esposti al Natalizumab delle quali si conoscono gli esiti materni e fetali. Nel registro sono stati analizzati gli esiti di 355 gravidanze esposte al farmaco in qualsiasi momento, a partire da tre mesi antecedenti al concepimento. Sono stati descritti 57 difetti congeniti in 30 neonati con una percentuale superiore rispetto alla popolazione generale, sebbene non sia stato individuato un pattern specifico di malformazione. La percentuale di aborti spontanei è stata paragonabile in percentuale a quella della popolazione generale.

Tra i dati di letteratura pubblicati è presente uno studio prospettico canadese del 2014 che ha valutato l'esito della gravidanza in oltre 100 pazienti esposte al farmaco durante il primo trimestre. Le conclusioni riportano che l'esposizione al Natalizumab sembra non aver aumentato il rischio di malformazioni fetali.
Autori tedeschi hanno valutato gli esiti di 13 neonati nati da 12 donne esposte al farmaco durante il terzo trimestre di gravidanza, osservando alterazioni ematologiche in 10 neonati (anemia e trombocitopenia), che si sono risolte spontaneamente nei primi mesi di vita.

Pertanto l'uso del Natalizumab durante la gravidanza va ponderato valutando il singolo caso e considerando il rapporto beneficio-rischio dell'eventuale sospensione della terapia. Subito dopo il parto si consiglia una ripresa rapida della terapia per evitare la riattivazione della malattia.

I dati presenti in letteratura provenienti da registri e case series tuttavia sembrano rassicuranti e stanno dimostrando un profilo ragionevolmente favorevole sull'uso del farmaco fino al secondo trimestre.

Caso clinico 2

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

Paziente di anni 21, nubile, studentessa.

Afa: non riferisce familiarità per malattie significative.
AF: nata a termine da parto cesareo, normali abitudini di vita, non assume alcolici, allergica agli acari della polvere ma non a farmaci, per motivi religiosi non praticano eventuali trasfusioni.
APR: ricorda i comuni esantemi infantili, numerosi ed imprecisati episodi ricorrenti di Herpes labiale e genitale in età infantile.
APP: a Gennaio 2019, dopo alcuni giorni di aspecifici sintomi simil-influenzali, riferisce la comparsa in maniera acuta e progressiva di un disturbo dell'eloquio e dopo due giorni deficit sensitivo-motorio brachio-crurale destro di severa entità.
Pratica un primo ricovero in ambiente neurologico con referto RMN di lesione di ndd. in sede parietale sinistra e rachicentesi che mostrava la presenza di bande oligoclonali.

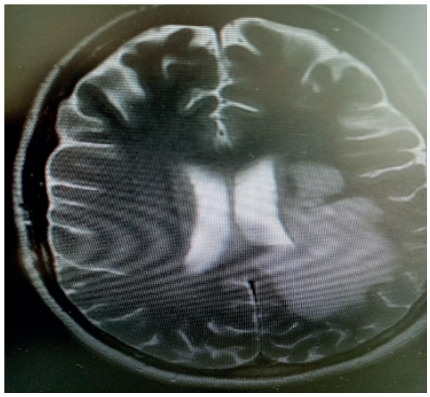


Fig. 1

Per una maggiore differenziazione diagnostica effettua ricovero in reparto Neurochirurgico, laddove la si sottopone ad un controllo di RMN Encefalo che conferma la lesione già nota in sede periventricolare sinistra con alcune aree di ehancement.
Si procede quindi ad esame bioptico della lesione che conferma la diagnosi di lesione di tipo demielinizzante subacuta. L'esame neurologico all'ingresso nel nostro reparto (laddove viene successivamente trasferita) descrive una paziente vigile, severa afasia mista, aprassia ideomotoria, allettata per emiplegia brachio-crurale destra, ROT vivaci ed asimmetrici per DX>sx, Babinski presente a destra,clono del piede a destra. EDSS:7.0.

Nel febbraio 2019 in considerazione del severo quadro clinico e neuroradiologico, previo controllo JCV risultato negativo, si propone terapia con Natalizumab. La paziente viene quindi indirizzata a ricovero riabilitativo intensivo. Progressivo recupero del disturbo sia motorio che dell'eloquio.L'ultimo controllo clinico-neurologico (luglio 2020) mostra una paziente lucida con eloquio fluente, comprensione, denominazione e ripetizione integre, deambulazione autonoma con autonomia maggiore di 500 metri, andatura talloneggiante a destra, lieve ipoestesia facio-brachio-crurale destra, ROT vivaci ed asimmetrici per Destra>Sinistra, clono del piede a destra, Babinski a destra.

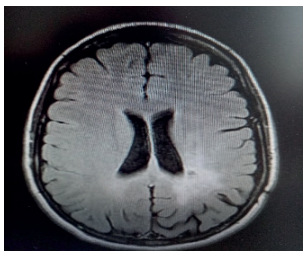


Fig. 2

Il follow-up neuroradiologico è stato caratterizzato da un progressivo miglioramento della nota lesione senza altre progressioni o attività di malattia. Ha effettuato 18 infusioni di Natalizumab senza effetti collaterali e mantenendo un JCV negativo.

Il Natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato sviluppato appositamente per contrastare i processi infiammatori della Sclerosi Multipla, riducendo la capacità dei linfociti attivati di migrare all'interno del Sistema Nervoso Centrale. Alla fine degli anni '90 sono iniziati gli studi clinici del farmaco che avevano l'obiettivo di testare l'efficacia e la sicurezza in una coorte di pazienti affetti dalla patologia. Nel 2006 viene pubblicato lo studio randomizzato di fase III, AFFIRM, in doppio cieco, in cui il Natalizumab si confrontava con il pacebo. Lo studio aveva la durata di due anni e sono stati arruolati 942 pazienti. Nei pazienti trattati con Natalizumab è stata osservata, dopo due anni di trattamento, una riduzione delle lesioni Gd+ del 92%, una riduzione del 83% del numero medio di nuove lesioni in T2 e una riduzione del 76% del numero di nuove lesioni in T1 rispetto al placebo. I dati gli studi clinici e le analisi real life hanno permesso di raccogliere risultati di efficacia e sicurezza nel lungo termine e, ad oggi, sono disponibili dati fino ad oltre 10 anni di trattamento. Lo studio TOP è uno studio osservazionale prospettico, internazionale, multicentrico, che ha come obiettivo la valutazione della safety a lungo termine di natalizumab in un largo numero di pazienti e l'efficacia del farmaco. Dopo 10 anni di trattamento il tasso annualizzato di ricadute (ARR) si è mantenuto su valori vicini allo zero dimostrando che il Natalizumab offre una buona efficacia anche nel lungo termine. Nel 2014 è stata pubblicata un'analisi ad interim dello studio TOP su 4821 pazienti arruolati dal 2007 al 2012 (Butzkueven et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, febbraio 2014). I pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base all'EDSS basale (<3 o ≥3), al numero di ricadute nell'anno precedente (≤1 o >1) e al numero di trattamenti precedenti (0, 1, ≥2). È stata valutata la risposta clinica al trattamento in termini di ARR ed EDSS e si è dimostrata un'efficacia significativamente superiore di Natalizumab (p<0,0001) nei pazienti trattati più precocemente. Attualmente i pazienti esposti al Natalizumab nel mondo sono oltre 208.000, l'efficacia nel Natalizumab nel ridurre il numero e la grandezza delle lesioni presenti alla RM è stata ampiamente dimostrata nel corso degli anni e in letteratura esistono numerose pubblicazioni che dimostrano la maggiore efficacia di Natalizumab nella popolazione di pazienti trattati precocemente.



La sequenza di lettere ACGT – Adenosina, Citosina, Guanina, Timina – descrive la struttura primaria del DNA, su cui si concentra la ricerca biomolecolare.

Le persone sono nel nostro codice genetico.

Sclerosi Multipla, Atrofia Muscolare Spinale, Alzheimer, Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, Artrite Reumatoide, Psoriasi. Ci sono malattie croniche invalidanti molto impegnative da affrontare per i pazienti e le loro famiglie. Ma ci sono anche nuove frontiere nella ricerca: la terapia genica, i farmaci biosimilari. A queste si dedica Biogen, per dare risposte innovative e sostenibili e cambiare davvero la vita delle persone.

Fondata nel 1978, Biogen è da oltre 40 anni pioniera nell'ambito delle biotecnologie applicate alle neuroscienze

WWW.BIOGENITALIA.IT

Caring Deeply. Working Fearlessly. Changing Lives.™

Biogen

www.valutareinsanita.it