RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE

Valutare in Sanità

Una voce al servizio della Salute



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

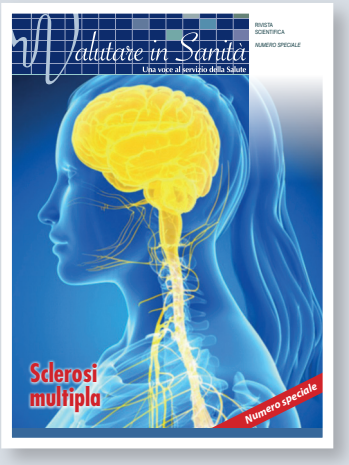
Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

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 novembre 2020

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Biogen.

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)

Giovane donna di anni 22, nubile, diplomata, professione barista.

AFa: non riferisce tare familiari significative.
AF: nata a termine, sviluppo psico-fisico regolare, non dichiara pregresse gravidanze o aborti. Alvo regolare, diuresi e minzione fisiologiche. Nega allergie. Fumatrice di 10 sigarette/die, non dichiara assunzione di alcolici. Ritmo sonno-veglia regolare.
APR: non rammenta pregresse malattie esantematiche tipiche del periodo infantile. Non riferisce interventi chirurgici di rilievo o patologie internistiche significative.

Nel luglio 2017 dichiara di aver avuto disturbi visivi all'occhio sx appena dopo il risveglio mattutino ("vedevo una striscia centrale di colore grigio") per cui fu indicata valutazione oculistica comprensiva di OCT che rilevò consistente calo del visus in OSx. (10/10 in OD- 2/10 in OSx.) Le fu consigliato successivamente di praticare un esame di RMN Encefalo.
La RMN Encefalo (Fig.1) mostrava un quadro di leucoencefalopatia sovra e sottotentoriale ed uno sfumato ipersegnale in STIR del nervo ottico di sinistra come da neurite ottica retrobulbare. (Fig1)

Ricoverata in reparto di Neurologia, le fu confermato dopo prima valutazione clinica un severo ipovisus in OSx., null'altro di focale neurologico, ROT vivaci e simmetrici, bicipitale invertito, Hoffmann positivo a sx.
EDSS:3.0 FSp1 FSv4.

Durante il ricovero ha effettuato screening sierologico autoimmunitario ed infettivologico (negativo),
integrata RMN midollo cervico-dorsale che refertava assenza di lesioni mieliche;
Potenziali Evocati Visivi: alterati in OSX. Normali i potenziali evocati sensitivi e motori.
La rachicentesi diagnostica mostrava un normale citochimico liquorale, un aumento dell'Indice di Link(0,80) e un Profilo di tipo 2(bande oligoclonali presenti nel liquor ed assenti nel siero). Praticava bolo steroideo per 5 giorni con progressivo recupero del disturbo visivo.

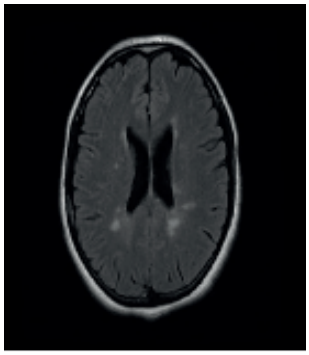


Fig.1

Dopo aver discusso con la paziente ,che aveva programmato il matrimonio a brevissimo, si decide di iniziare terapia con Interferone a basso dosaggio.
Al primo controllo clinico dopo 8 mesi (Marzo 2018) la paziente riferisce discreto benessere, completo recupero del disturbo visivo, un episodio di ipoestesia facio-brachiale sinistro durato circa 10 giorni.
Il controllo di RMN Encefalo mostrava una nuova area lesionale in sede temporo-occipitale Dx. con
Potenziamento dopo m.d.c. (Fig.2)

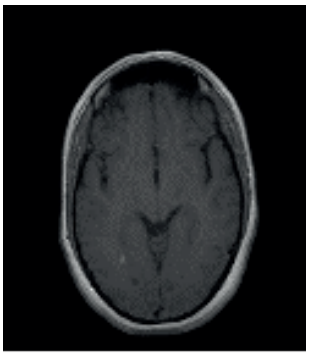


Fig.2

A seguito di un attento colloquio con la paziente (anche per via della comparsa di una flu-like sindrome) si decide di modificare la terapia con Dimetil-fumarato in compresse.

A settembre 2018 nuovo controllo clinico e di RMN con esame stabile e valutazione clinica esente da focalita'.
EDSS:1.0

Ad agosto 2019 sospende il dimetil-fumarato causa gravidanza, portata a termine senza problematiche o complicazioni.

A maggio 2020 parto cesareo di neonato sano, di sesso maschile e peso di Kg.3,100.
Controllo clinico e di RMN a luglio 2020 risultati ambedue stabili e tali da consigliare ripresa della terapia a fine allattamento. (Fig.3)

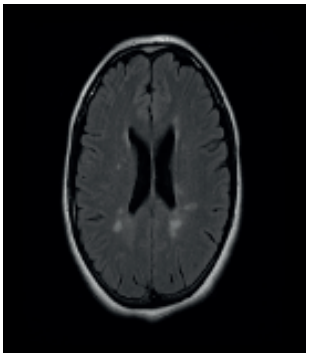


Fig.3

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC), ad eziologia autoimmune, con esordio prevalente in età giovane-adulta, in un momento in cui la donna inizia a pianificare la sua vita familiare: per questo è importante approfondire se la diagnosi, il decorso e il trattamento della SM possano influenzare la fertilità e il desiderio di gravidanza delle pazienti. Questi temi, pertanto, sono da considerarsi molto rilevanti, rappresentano una problematica clinica frequente e devono essere affrontati e discussi con la donna (o con la coppia) in modo proattivo.

Nelle donne con attività di malattia lieve-moderata, che esprimano un desiderio di gravidanza nel breve termine, andrebbe favorito l'inizio di una terapia compatibile con il concepimento (e la gravidanza) e, allo stato attuale, i farmaci che hanno l'impatto minore in fase di concepimento, gravidanza e allattamento sono gli interferoni; in alternativa, si può considerare un DMD a breve durata d'azione (come dimetilfumarato) che consente una rapida sospensione nell'imminenza del concepimento.

Dal punto di vista del sequencing terapeutico, nella donna con desiderio di gravidanza andrebbero presi in considerazione tutti gli aspetti relativi alla terapia in uso, come, per esempio, la compatibilità della terapia durante la gravidanza, la contraccezione e l'attività di malattia dopo la sospensione della terapia

DIMETILFUMARATO

Il Dimetilfumarato (DMF) è un farmaco approvato per la SM recidivante-remittente, è somministrato in forma di capsule da 240 mg da ingerire, a stomaco pieno, due volte al giorno. Il suo meccanismo d'azione non è stato ancora del tutto chiarito, ma sembra agire sia in senso neuroprotettivo, mediante l'interazione con il pathway del fattore di trascrizione Nfr2 coinvolto nei meccanismi antiossidanti cellulari, che immunomodulante attraverso la down-regolazione del pathway infiammatorio dell' NFkβ.

I dati sulle gravidanze esposte in donne con SM trattate con DMF vengono raccolti, a livello globale, mediante registri, studi e analisi spontanee e il vasto utilizzo del farmaco su scala mondiale ha fatto sì che il numero di gravidanze esposte sia rapidamente cresciuto.

Dal 27 Marzo 2013 al 26 Marzo 2019, sono state segnalate 3440 gravidanze; nella maggior parte dei casi la gravidanza ha avuto un normale decorso e le malformazioni congenite si sono osservate in pochi casi.

Dati retrospettivi raccolti dal German Pregnancy Registry su 256 gravidanze riportano anomalie fetali nel 1% dei casi, aborto spontaneo nel 9.1%, prematurità nel 2.9% dei casi e morte fetale nello 0.5% Non vengono registrati riduzione del peso e della lunghezza del feto alla nascita.

Gli studi di fertilità condotti sul modello animale non hanno documentato riduzione della stessa ai dosaggi testati.

Il tempo medio di persistenza nel torrente circolatorio del monometilfumarato (metabolita attivo del DMF)

è < 24 h e non vi è accumulo del farmaco per esposizione prolungata e ricorrente al farmaco. Sulla base di queste considerazioni e dell'esperienza positiva risultante dalle gravidanze accidentali in donne in trattamento con DMF un numero crescente di donne che desiderano la gravidanza sceglie di non sospendere il trattamento pre-concepimento, dopo accurato counselling di coppia.

Iniziali preoccupazioni sulla sicurezza per il concepimento, dovute alla inesperienza con il farmaco, erano state sollevate anche per gli uomini in trattamento con desiderio di paternità. Tuttavia non sono stati segnalati outcomes fetali avversi in gravidanze con partner uomini trattati con DMF.

Riguardo all'allattamento non vi sono dati certi che DMF o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Come riportato in scheda tecnica (tabella 3), non è noto se il DMF o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso; deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con DMF. Devono essere presi in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

I dati raccolti fino ad oggi su pazienti che hanno spontaneamente scelto questa opzione non hanno mostrato outcomes avversi nello sviluppo psicomotorio dei neonati e nell' aumentata motilità intestinale o ridotta consistenza fecale.

Caso clinico 2

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

Paziente di anni 23, coniugata, professione commessa di supermercato , diploma di Scuola Media Superiore.

Afa: padre iperteso, non dichiara altre tare familiari
AF: nata a termine, sviluppo psico-fisico regolare, destrimane, non fumatrice, occasionale consumo di alcolici,
alvo tendenzialmente stitico, ciclo mestruale regolare.
APR: rammenta solo il morbillo dei comuni esantemi infantili, null'altro di significativo.

Circa un anno fa presentò un episodio di paresi del VII nevo cranico di tipo periferico senza esiti. Per alcuni giorni a novembre 2014 lamenta la comparsa di diplopia per cui pratica visita neurologica.
L' evidenza della paresi del VI nervo cranico destro indirizza un esame di RMN Encefalo, che evidenzia un quadro di leucoencefalopatia di sospetta natura demielinizzante. (Fig.1)
Segue ricovero con iter diagnostico sierologico-liquorale/ strumentale (screening autoimmunitario ed infettivologico, RMN midollo con m.d.c., potenziali evocati visivi, sensitivi e motori e rachicentesi diagnostica), che conferma la diagnosi di una Sclerosi Multipla di tipo remittente-recidivante.
Dopo proficuo colloquio con la paziente e alla presenza del marito, considerando i fattori prognostici presumibilmente positivi (età giovanile, disturbo visivo moderato, basso carico lesionale) e il desiderio di gravidanza della coppia, si decide di iniziare terapia con Interferone pegilato. Il controllo successivo di RMN a 6 mesi mostra una possibile areola cervicale con potenziamento, pur tuttavia si decide di continuare la terapia in atto considerando la breve durata della stessa.

Il successivo follow-up clinico non mostrò nessuna progressione o recidiva, invece il controllo diagnostico con RMN sia encefalico che midollare confermò stabilità radiologica e senza attività di malattia, dunque l'ottima efficacia della scelta terapeutica.
Ultimo controllo di RMN a Settembre 2019.
A gennaio 2020 terapia interrotta per gravidanza. Nessun significativo problema durante la gravidanza, parto assistito a settembre 2020 con nascita di nascitura sana di peso 2,950KG.
Al momento la paziente ,con esame clinico neurologico che si conferma esente da focalità ,sta allattando e l'intento è di riiniziare la terapia con DMT appena possibile.

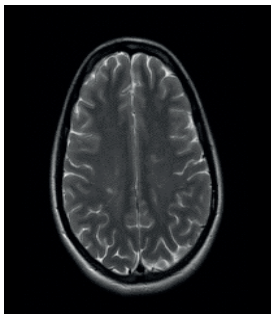


Fig.1

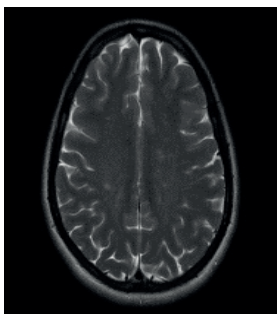


Fig.2

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC), ad eziologia autoimmune, con esordio prevalente in età giovane-adulta, in un momento in cui la donna inizia a pianificare la sua vita familiare: per questo è importante approfondire se la diagnosi, il decorso e il trattamento della SM possano influenzare la fertilità e il desiderio di gravidanza delle pazienti. Questi temi, pertanto, sono pertanto da considerarsi molto rilevanti, rappresentano una problematica clinica frequente e devono essere affrontati e discussi con la donna (o con la coppia) in modo proattivo. Nelle donne con attività di malattia lieve-moderata, che esprimano un desiderio di gravidanza nel breve termine, andrebbe favorito l'inizio di una terapia compatibile con il concepimento (e la gravidanza) e, allo stato attuale, i farmaci che hanno l'impatto minore in fase di concepimento, gravidanza e allattamento sono gli interferoni; in alternativa, si può considerare un DMD a breve durata d'azione (come dimetilfumarato) che consente una rapida sospensione nell'imminenza del concepimento. In termini di programmazione della gravidanza, si consiglia di programmarla in un periodo di stabilità di malattia, individuato in almeno un anno. Infatti se la malattia non fosse ancora stata messa sotto controllo potrebbe essere imprudente intraprendere una gravidanza per il maggior rischio di relapse.

INTERFERONE

Ad oggi, sono disponibili i dati di oltre 3.500 gravidanze esposte all'IFNβ che sono stati raccolti in registri e database di tutto il mondo. La maggior parte dell'esposizione al farmaco è avvenuta nelle prime settimane di gestazione, ed è stata seguita dalla pronta interruzione dell'IFNβ una volta confermata la gravidanza. Nel 2010, uno studio italiano che ha incluso 396 gravidanze, ha evidenziato che il peso medio alla nascita e la lunghezza media nei bambini esposti all'IFNβ erano leggermente inferiori a quello dei non esposti. Tuttavia, seppur mediamente "più piccoli" rispetto ai bambini non esposti, i bambini esposti all' IFNβ non erano da considerarsi sottopeso. Inoltre, questo studio ha mostrato anche che l'esposizione all' IFNβ non si associava a un incremento del tasso di abortività. Successive revisioni sistematiche e studi osservazionali sono stati di fatto concordi nell'escludere un aumento di aborti spontanei o di anomalie congenite nei feti esposti all' IFNβ rispetto alla popolazione generale. Ciò è confermato anche dai più recenti dati del registro "European IFN-beta Pregnancy Registry". Al registro collaborano 26 stati europei, e dal gennaio 2009 a giugno 2017 sono state incluse 948 gravidanze. Di queste, l'82% (777/948) si è conclusa con feti nati sani. Il restante 18% di casi era rappresentato da: gravidanze ectopiche 0,4%, aborti spontanei 10,7%, aborti elettivi per anomalie fetali 0,6%, aborti elettivi senza anomalie fetali 4,2%, nati morti con difetti fetali 0,1%, nati morti senza difetti fetali 0,2%, e anomalie congenite 1,8%. Come anticipato, la percentuale degli aborti spontanei e delle anomalie congenite nei nati vivi negli esposti all' IFNβ erano in linea con quelle della popolazione generale: 10,7% negli esposti all' IFNβ contro 10-21% nella popolazione sana e 2,1% negli esposti all' IFNβ contro 2,1–4,1% nella popolazione sana, rispettivamente.



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