



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN INFERMIERISTICA

**RUOLO DELL' INFERMIERE NELLA GESTIONE DEL
PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI MULTIPLA**

Relatore:

Chiar.ma Dott.ssa
GABRIELLA CACCHIÒ

Tesi di laurea di:

GIAN MARCO ZARROLI

INDICE:

1. INTRODUZIONE	
1.1 DEFINIZIONE DI SM.....	1
1.2 EPIDEMIOLOGIA	2
1.3 EZIOLOGIA	5
1.4 PATOGENESI.....	10
1.5 CARATTERISTICHE CLINICHE DI SM	12
1.6 DECORSO DELLA PATOLOGIA.....	20
1.7 PROGNOSI	29
1.8 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI.....	30
2. OBIETTIVI DELL' ASSISTENZA INFERMIERISTICA.....	32
3. ASSISTENZA INFERMIERISTICA NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA	
3.1 TERAPIA ORALE.....	33
3.2 TERAPIA INIETTIVA	49
3.3 TERAPIA INFUSIONALE.....	68
3.4 TERAPIA ORO-MUCOSALE.....	81
4. RUOLO DELL' INFERMIERE NELL' ASSISTENZA DEL PAZIENTE AFFETTO DA SM.....	85
5. CONCLUSIONI.....	89
6. BIBLIOGRAFIA.....	90

1. INTRODUZIONE

1.1.DEFINIZIONE DI SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia autoimmune demielinizzante che interessa il sistema nervoso centrale.

Spesso tale patologia ha una progressione invalidante, per molti anni è stata considerata una malattia della sostanza bianca del sistema nervoso centrale, tuttavia un numero crescente di studi ha mostrato anche un coinvolgimento della sostanza grigia.

Numerose evidenze sia cliniche che sperimentali indicano che alla base della SM vi è una reazione del sistema immunitario che innesca un attacco alla mielina.

Questo attacco consiste in un processo infiammatorio che colpisce aree circoscritte del sistema nervoso centrale e provoca la distruzione della mielina e delle cellule specializzate, gli oligodendrociti, che la producono.

Queste aree di perdita di mielina (o «demyelinizzazione») note anche come "placche" possono essere sparse ovunque negli emisferi cerebrali, con una predilezione per i nervi ottici, il cervelletto e il midollo spinale.

Alla base vi è quindi un processo di demielinizzazione che determina il danneggiamento o la perdita della mielina e la formazione di lesioni (placche) che possono evolvere da una fase infiammatoria iniziale ad una fase cronica, in cui assumono caratteristiche simili a cicatrici, da cui il termine 'sclerosi' è derivato.

La malattia esordisce più frequentemente in età giovane-adulta, tra i 20 ed i 40 anni, anche se esistono forme ad esordio pediatrico e ad esordio tardivo.

Il costo medio per persona con SM in Italia è di 45000 euro, con un costo totale di 5.5 miliardi di euro l'anno.

Questo dato proviene dall'edizione 2019 del Barometro SM, uno strumento di riferimento per comprendere la realtà italiana della patologia, messo a punto dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM).

1.2.EPIDEMIOLOGIA

Il numero stimato di persone con SM è aumentato da 2.3 milioni nel 2013 a 2.8 milioni nel 2020.

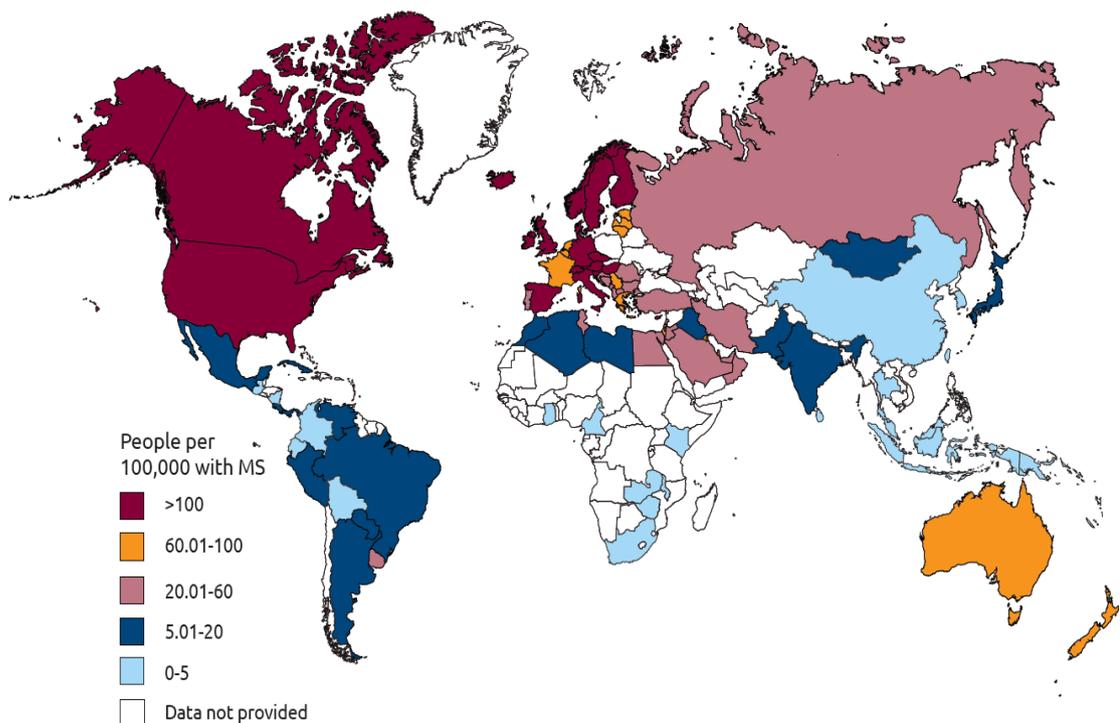
La prevalenza media globale è di 1 persona ogni 3000 abitanti, dove negli stati con più alta prevalenza il rapporto è di 1 malato ogni 300 abitanti.

È probabile che diversi fattori contribuiscano all' aumento, tra cui: migliori metodi di conteggio a livello nazionale e globale, miglioramento delle diagnosi, aumento della speranza di vita nelle persone con SM e crescita della popolazione mondiale. Tuttavia, dai dati disponibili non possiamo escludere che ci possa essere un certo aumento del rischio di sviluppare la SM.

Ciò si traduce con un una diagnosi di SM ogni 5 minuti nel mondo.

Sebbene sia in aumento il numero di persone con SM, il sesso e l'età alla diagnosi rimangono simili a quelli visti nell'Atlante della SM del 2013. [1]

PREVALENCE BY COUNTRY (2013)



Variazioni nella prevalenza

Sebbene la SM sia ubiquitaria nel mondo, la sua prevalenza varia notevolmente, essendo più alta in Nord America e in Europa (rispettivamente 140 e 108 per 100.000) e più bassa nell'Africa subsahariana e nell'Asia orientale, rispettivamente a 2.1 e 2.2 per 100.000. La prevalenza varia notevolmente anche all'interno dei continenti. Ad esempio, la più alta prevalenza in Europa è di 189 per 100.000 in Svezia e la più bassa è di 22 per 100.000 in Albania (candidata ufficiale all'ingresso in Unione Europea). Generalmente la patologia colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini. Il rapporto tra donne e uomini con SM varia ed è considerevolmente più alto in alcuni continenti, come l'Asia orientale, dove il rapporto tra donne e uomini è 3.0 e le Americhe dove è 2.6. La ragione di questa differenza nel rischio di SM tra uomini e donne non è completamente compresa, sebbene sia probabile che sia causata dall'interazione dei cambiamenti in una gamma di fattori sociali e ambientali con differenze genetiche sottostanti.[1]

Età di insorgenza

La SM colpisce prevalentemente soggetti in età giovane-adulta, potendo tuttavia manifestarsi anche in età pediatrica, anche in questo caso con una prevalenza che negli anni si mostra in incremento, ma che risente sia del miglioramento della diagnosi sia nella miglior rilevazione dei dati, grazie anche alla creazione nel tempo di registri per la SM. Il manifestarsi di una malattia dall'evoluzione imprevedibile e in un periodo della vita in cui la persona sta forgiando il proprio futuro può avere un impatto sul benessere psicologico, sociale ed economico dell'individuo, nonché sulla famiglia e partner. [1]

Studio sulla migrazione

Studi di prevalenza su popolazioni nord-europee e nord-americane che, lasciato il loro paese d'origine (ad alto rischio per la SM) si erano trasferite in Sud Africa o alle Hawaii (aree a basso rischio) hanno dimostrato che gli immigrati mantengono il livello di rischio del paese d'origine. Tuttavia, questa tendenza risulta valida solo per gli individui che erano migrati dopo l'età dei 15 anni; viceversa, coloro che erano migrati in età infantile, o prima dell'adolescenza, acquisivano lo stesso rischio dei paesi ospitanti (2).

È dunque suggerita l'esistenza di un'età critica di esposizione a fattori di rischio causali correlati all'ambiente in epoca compresa tra infanzia e adolescenza.

Sclerosi Multipla in Italia

L'Italia è un'area ad alto rischio per la sclerosi multipla (SM) come confermato dai numerosi studi di prevalenza e incidenza condotti in diverse regioni/distretti del Paese in cui è comunque indispensabile tenere conto dei nuovi casi - che si aggiungono ai casi già esistenti - e della mortalità annuali, oltre a considerare l'andamento demografico italiano. D'altra parte, nell'ultimo decennio le regioni e il servizio sanitario nazionale hanno progressivamente consolidato l'elaborazione dei dati amministrativi che, attraverso algoritmi che tengono conto del codice di malattia e delle prestazioni riferibili alla SM, consentono di definire il dato di prevalenza e di incidenza in ogni territorio. Le agenzie sanitarie regionali raccolgono, infatti, per ogni persona e per ogni attività clinica, i consumi di risorse sanitarie, e sulla base di tali consumi è possibile pianificare i servizi per la SM e definire i PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali) e tali PDTA devono necessariamente coinvolgere i servizi del territorio come sostenuto dall'AIMS.

L'AIMS stima che ogni anno in Italia vi siano oltre 3.600 nuovi casi (6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 persone, 12 in Sardegna); la mortalità in Italia è stimata pari a 0.8 ogni 100.000 persone. La prevalenza della Sclerosi Multipla per l'Italia si stima quindi intorno ai 210 casi per 100.000 abitanti nell'Italia continentale, con eccezione della Sardegna (stima di oltre 390 casi per 100.000 abitanti).

Il costo sociale medio annuale per persona con SM in Italia è circa 45.000 euro. L'impatto economico aumenta al crescere della disabilità, dai 18.000 euro con una disabilità minima fino a 84.000 euro in caso di disabilità grave. Complessivamente si stima in quasi 6 miliardi di euro all'anno il costo totale per la SM in Italia. Il dato non tiene conto dei cosiddetti costi intangibili per la persona che sono stimati per un ulteriore 40%, rispetto al costo sociale annuo per persona. Se aggiungessimo anche questo dato dovremmo stimare a oltre 8 milioni di euro il costo annuale della Sclerosi Multipla, una vera emergenza sociale da affrontare: ricerca, salute, lavoro, inclusione.

Cambiare la realtà della Sclerosi Multipla in Italia significa abbattere il costo per la persona e per la collettività. [3]

1.3.EZIOLOGIA

L'eziologia della Sclerosi Multipla non è ancora del tutto chiarita, la ricerca di cause e meccanismi è ancora in corso.

Si pensa che la malattia sia innescata da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali.

La SM avrebbe quindi un'origine multifattoriale:

• **Fattori genetici:**

La scoperta dell'aggregazione familiare nella seconda metà dell'Ottocento ha fatto luce per la prima volta sulla componente genetica della malattia.

Rispetto a un rischio nel corso della vita dello 0.2% nella popolazione generale, i fratelli di individui affetti hanno un rischio da 10 a 20 volte più elevato di sviluppare la malattia (2-4%), con i gemelli monozigoti che hanno un rischio ancora più elevato (30%) [4, 5]. Al contrario, i coniugi e gli adottati hanno un rischio paragonabile a quello della popolazione generale (o dei loro nuclei familiari originari) [6]. D'altra parte, il fatto che il rischio relativo non raggiunga il 100% anche nei gemelli identici suggerisce che altri fattori, oltre l'identità della sequenza del DNA, devono concorrere a creare le condizioni che causano o consentono la disregolazione della risposta immunitaria associata alla SM. È presente una vasta gamma di determinanti che includono esposizioni ambientali (ad esempio fumo, infezioni virali, assunzione di vitamina D, dieta e microbioma) nonché l'epigenetica (ad esempio modelli di metilazione del DNA, modificazioni dell'istone e RNA non codificanti) [7].

Un altro fattore a sostegno dell'ereditarietà della SM consiste nella caratteristica prevalenza mondiale della malattia. Le persone che vivono nel nord Europa e nel Nord America mostrano una maggiore incidenza della malattia rispetto agli europei del sud. Inoltre, la SM è rara in alcuni gruppi etnici come uzbeki, sami, turkmeni, kirghizi, kazaki, siberiani nativi, nord e sud amerindi, giapponesi, cinesi, neri africani e maori neozelandesi [8]. Sebbene queste differenze possano essere parzialmente spiegate dall'esposizione differenziale a specifici fattori ambientali (come alcuni agenti patogeni non ubiquitari), la presenza di gruppi ancestrali resistenti alla SM o a bassa incidenza suggerisce che la storia e l'architettura genetica di una popolazione influenzino il proprio rischio di sviluppare la SM.

Complessivamente, queste osservazioni epidemiologiche supportano un'eziologia poligenica per la SM che segue l'ipotesi "malattia comune variante-comune" (CD-CV). Secondo questo modello, il rischio complessivo di SM è il risultato dei contributi di più geni polimorfici con alleli di rischio comuni nella popolazione, ciascuno dei quali determina una quota moderata del rischio [9 , 10].

Il locus dell'antigene leucocitario umano nella SM

Il segnale di associazione genetica più forte nella SM risiede nel complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) nel cromosoma 6p21.3. Questa regione di 4 mega-basi contiene circa 160 geni strettamente collegati. Circa la metà di questi geni ha ruoli importanti nella regolazione del sistema immunitario e include i sei geni classici dell'antigene leucocitario umano (HLA) : i geni di I classe HLA-A, HLA-B e HLA-C e quelli di II classe HLA-DPB1, HLA-DQB1 e HLA-DRB1 [11]. I geni HLA sono altamente polimorfici, con oltre 15.000 alleli identificati fino ad oggi.

La prima evidenza di associazione tra HLA e rischio di SM risale al 1972, quando le frequenze delle glicoproteine di superficie codificate dagli alleli HLA-A3 e HLA-B7 di I classe furono trovate arricchite in pazienti con SM utilizzando reagenti sierologici [12,13]. Sebbene l'associazione iniziale fosse con gli alleli HLA-A e HLA-B di I classe, studi più potenti, inclusi studi di associazione genome-wide (GWAS), hanno dimostrato che il principale segnale di suscettibilità alla SM è l'allele HLA-DRB1 15:01 con un odds ratio o rapporto di probabilità (OR è un dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori) di 3.08.[14].

Correlazioni genotipo-fenotipo nella SM

Oltre ai fattori genetici che contribuiscono alla suscettibilità alla SM, varianti specifiche influenzano anche la manifestazione clinica e il decorso della malattia. Poiché il locus HLA è il primo determinante genetico del rischio di SM ad essere scoperto ed esercita la più forte influenza sulla suscettibilità alla SM, la maggior parte degli studi genotipo-fenotipo si concentra sugli alleli HLA. Ad esempio, è stato riscontrato che il trasporto HLA-DRB1 15:01 è costantemente associato a un'età inferiore all'inizio della malattia [15]. Inoltre, HLA-DRB1 15:01 sembra modulare la risposta verso il glatiramer acetato, un farmaco immunomodulatore il cui meccanismo d'azione prevede il suo legame alle

molecole MHC di classe II come fase iniziale [16]. Ed è stato dimostrato anche che questo allele aumenta la progressione della patologia cerebrale della SM come valutato dalla risonanza magnetica (MRI) [17]. Al contrario, l'allele protettivo HLA-B 44:02 sembra preservare il volume cerebrale [18].

• **Fattori ambientali:**

1) Virus

Sebbene l'EBV sia stato stabilito come uno dei fattori causali nell'insorgenza della SM, il suo ruolo nella progressione della SM è ancora incerto. Con prove meno consistenti rispetto a EBV, anche l'HHV6 è stato implicato nella patogenesi della SM, mostrando una connessione più stretta con l'attività della malattia.

Studi recenti hanno scoperto che gli HERV (retrovirus endogeni) erano associati allo sviluppo e alla progressione della SM.

Sono ancora necessari studi futuri per chiarire completamente il ruolo di questi agenti nell'insorgenza della SM e nel decorso della malattia e le modalità con cui realizzano questi effetti [19]

2) Vitamina D

La vitamina D è un pro-ormone appartenente alla categoria delle vitamine liposolubili. È uno steroide ed è principalmente responsabile del mantenimento dell'omeostasi del calcio facilitando l'assorbimento e l'utilizzo dei minerali; di conseguenza, agisce come un importante contributo alla formazione ossea e all'omeostasi [20,21,22]. La forma naturale della vitamina D è biologicamente inattiva e richiede l'idrossilazione nel fegato e nei reni per l'attivazione [23]. Esiste in due forme principali nell'uomo: D2–ergocalciferolo (derivato da piante) e D3–colecalciferolo (derivato da animali) [23]. Piccole quantità di vitamina D possono essere ottenute dal cibo; tuttavia, la sua fonte primaria è generata dall'esposizione alla luce solare [20, 23, 24]. La vitamina D nella pelle è presente sotto forma di provitamina D3 o 7-deidrocolesterolo e viene convertita in previtamina D3 fotochimicamente dai raggi ultravioletti B (UV-B) del sole e successivamente convertita in vitamina D3 per isomerizzazione [25]. Questa vitamina D3 dalla pelle, dal cibo o dagli integratori viene trasportata al fegato dalle proteine che legano la vitamina D (componente specifico del gruppo GC), dove viene convertita in 25-idrossivitamina D3

(25(OH)D₃) o calcitriolo attraverso il processo di idrossilazione da parte di uno o più citocromo P450 vitamina D 25-idrossilasi [26,27]. Nei reni, la 25(OH)D₃ è ulteriormente idrossilata a 1,25-diidrossivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) o calcitriolo dalla 25-idrossivitamina D-1-alfa-idrossilasi (CYP27B1 citocromo P450, famiglia 27, sottofamiglia B, membro 1) [20, 27].

In generale, la carenza e l'insufficienza di vitamina D sono state definite come un livello sierico di 25(OH) D₃ <50 nmol/L [28,29]. La carenza di vitamina D è molto diffusa in tutto il mondo, interessando quasi ogni popolazione indipendentemente dall'età e dal sesso [20, 30].

La vitamina D svolge un ruolo essenziale nell'immunità innata e acquisita agendo come immunomodulatore che regola la produzione di citochine dei linfociti T helper di tipo 1 e di tipo 2 (Th1, Th2) [31], suggerendo il suo ruolo chiave nel governare le risposte immunitarie e infiammatorie all'interno il corpo, modulando così il rischio di malattia [28]. Svolge un ruolo chiave in molti altri processi come la crescita cellulare, la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi; riparazione del DNA e stress ossidativo; trasporto e adesione della membrana [20, 32, 22]. Studi recenti hanno proposto che l'importante ruolo della vitamina D nella risposta immunitaria rifletta il suo coinvolgimento nella prevenzione di varie malattie tra cui disturbi cerebrali e cancro [20, 29, 33, 34].

Rischio SM e vitamina D

La distribuzione geografica della SM è altamente variabile e i fattori causali noti sono la fusione di componenti genetiche e ambientali, riflettendo così il ruolo dell'epigenetica nel suo sviluppo [41,42]. Si ritiene che il modello della sua distribuzione in tutto il mondo sia irregolare con diverse eccezioni; tuttavia, mostra una maggiore prevalenza nelle regioni lontane dall'equatore (altitudini più elevate) dove c'è una minore esposizione alla luce solare [43,44]. Il primo rapporto a suggerire una connessione tra la SM e la luce solare è stato quello di Goldberg et al. [54]. Molti studi hanno osservato una correlazione tra la stagione del parto e il rischio di SM, come risulta evidente dal fatto che l'intensità della luce solare in inverno è inferiore rispetto all'estate, riflettendo la possibilità di un'associazione tra l'esposizione alla luce solare della madre durante la gravidanza, i livelli di vitamina D o il suo apporto alimentare e la suscettibilità alla SM [45].

Poiché la principale fonte di vitamina D è la sintesi indotta dalla luce solare, è evidente che una ridotta esposizione alla luce solare porta a livelli ridotti di vitamina D e quindi a un rischio più elevato di SM [46,47]. La ridotta suscettibilità alla SM è stata collegata all'esposizione precoce alla luce solare nella vita, specialmente durante l'infanzia e l'adolescenza [46,47].

È interessante notare che gli studi sulla migrazione hanno dimostrato che la SM rischia di cambiare con la migrazione da un luogo all'altro; tuttavia, l'età al momento della migrazione gioca un ruolo chiave nel determinare il rischio di malattia del migrante [48,49]. Studi recenti hanno suggerito un'associazione tra i livelli di vitamina D e il tasso di recidiva della SM, nonché il grado di disabilità, ed è stato osservato che i pazienti con livelli sierici più elevati di vitamina D hanno mostrato un tasso di recidiva più basso mentre i livelli più bassi di vitamina D sembravano essere associati a livelli più elevati di disabilità nei pazienti, misurati in termini di punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) [50-51].

In conclusione, la vitamina D sembra essere un potente fattore di rischio ambientale nella SM, esercitando il suo effetto a livello genetico interagendo con gli elementi genetici associati alla SM.

1.4.PATOGENESI

Dal punto di vista patogenetico, si ipotizza che alla base del processo infiammatorio sottostante alla MS vi sia un attacco autoimmune contro gli antigeni mielinici degli oligodendrociti.

Gli aspetti più caratteristici del danno infiammatorio osservato a livello cerebrale nella SM sono:

- Infiltrati infiammatori perivasali (perivenulare)
- Aree di demielinizzazione
- Astrogliosi reattiva
- Perdita assonale
- Margini di lesione indistinti
- Edema del parenchima
- Presenza di plasma
- Macrofagi pieni di mielina

L'attacco alla mielina del SNC è probabilmente mediato dai linfociti T CD4+ e CD8+ autoreattivi [55,56] che, quando attivati in periferia, sono in grado di superare la barriera ematoencefalica (BEE), entrando nel parenchima cerebrale dove iniziano una cascata di eventi che culminano nel danno neuronale.

Nonostante l'importanza documentata dei linfociti T CD4+ e CD8+ [57], recenti evidenze sperimentali suggeriscono un possibile ruolo di altre cellule immunitarie (sia effettrici che regolatorie) [58].

Inoltre, è stato recentemente studiato il ruolo dei fattori plasmatici solubili e del liquido cerebrospinale, comprese le immunoglobuline (Ig) di classe M (IgM), con l'obiettivo di identificare marker di malattia diagnostico-prognostica [59] e di fare luce sui meccanismi patogenetici della SM.

Danno corticale (lesioni corticali)

Sebbene il processo immunopatologico alla base della SM interessi principalmente la sostanza bianca (SB) del SNC, la convinzione che la SM sia una patologia esclusivamente infiammatoria deve essere rivista sulla base delle più recenti osservazioni immunopatologiche e di neuroimaging.

Brownell e Hughes hanno riscontrato che il 26% delle lesioni emisferiche era localizzato al di fuori del SB ed in particolare il 17% era sottocorticale, il 4% nella sostanza grigia e il 5% nella corteccia cerebrale [60].

Recenti studi istopatologici hanno evidenziato che accanto alle aree focali di demielinizzazione, la corteccia dei pazienti con SM appare interessata da un processo patologico diffuso che sembra estendersi dalla pia madre lungo vaste aree della corteccia cerebrale più esterna [61,62].

Studi spettroscopici hanno infatti misurato la concentrazione di N-acetil-aspartato (NAA; indice di danno cellulare), riscontrando una netta diminuzione non solo nella sostanza bianca apparentemente normale ma anche e soprattutto della sostanza grigia [63,64]. Lo sviluppo di numerosi software di post-elaborazione per immagini MRI ha inoltre permesso di iniziare a misurare il volume cerebrale totale, il volume di SB, SG e LCS, e quindi di calcolare oltre alla percentuale di parenchima cerebrale normale (Brain Parenchymal Fraction, BPF) anche la percentuale di sostanza bianca e grigia [66, 65]. Gli studi effettuati sul parenchima cerebrale hanno mostrato una progressiva riduzione del volume corticale, che inizierebbe molto presto sia nelle forme recidivanti remittenti [66-67] che nelle forme primarie progressive [68], e contribuirebbe in maniera significativa alla disabilità.

1.5.CARATTERISTICHE CLINICHE DI SM

I sintomi comuni della SM includono sintomi sensitivi agli arti o a un lato del viso, perdita della vista, debolezza motoria acuta o subacuta, diplopia, disturbi dell'andatura e problemi di equilibrio, segno di Lhermitte (sensazioni simili a scosse elettriche che scendono lungo la schiena e/o arti alla flessione del collo), vertigini, problemi alla vescica, atassia degli arti, mielite trasversa acuta e dolore [69]. L'esordio è spesso polisintomatico. I sintomi di presentazione più comuni sono i disturbi sensitivi, seguiti da debolezza e disturbi visivi.

Sintomi sensitivi

I sintomi sensitivi sono la caratteristica iniziale più comune della SM e sono presenti in quasi tutti i pazienti in alcuni periodi durante il corso della malattia. Le caratteristiche sensitive possono riflettere lesioni spinotalamiche, della colonna posteriore o della zona di ingresso della radice dorsale. I sintomi sono comunemente descritti come intorpidimento, formicolio, senso di oppressione, freddo o gonfiore degli arti o del tronco. Possono essere presenti anche dolori radicolari, in particolare nelle regioni toraciche basse e addominali. Un'intensa sensazione di prurito, specialmente nei dermatomi cervicali e solitamente unilaterale, è indicativa di SM.

Le anomalie sensitive più comuni all'esame clinico includono:

- Vari gradi di compromissione delle vibrazioni e del senso della posizione articolare
- Diminuzione del dolore e della percezione del tocco leggero in una distribuzione distale alle quattro estremità

● Aree irregolari di dolore ridotto e percezione tattile leggera negli arti e nel tronco

La compromissione della sensazione facciale, soggettiva o oggettiva, è un reperto relativamente comune nella SM. La nevralgia del trigemino in un giovane adulto può essere un segno precoce della SM. Anche la miochimia facciale e lo spasmo emifacciale possono essere dovuti alla SM, ma devono essere escluse altre cause di una lesione focale del tronco cerebrale. Può verificarsi paresi facciale unilaterale e talvolta la sensazione gustativa è compromessa [70].

Sintomi motori

Nei pazienti con SM, la paraparesi o la paraplegia sono più comuni della debolezza isolata degli arti superiori a causa della frequente insorgenza di lesioni nei tratti motori

discendenti del midollo spinale. Può verificarsi una grave spasticità, tale che spasmi estensori delle gambe e talvolta del tronco possono essere provocati da tentativi attivi o passivi di alzarsi dal letto o dalla sedia a rotelle.

I riflessi tendinei profondi sono esagerati, il clono sostenuto può essere suscitato e si osservano risposte plantari estensori. Tutte queste manifestazioni sono comunemente asimmetriche.

Occasionalmente, i riflessi tendinei profondi sono diminuiti a causa di lesioni che interrompono l'arco riflesso a livello segmentale.

L'amiotrofia può verificarsi ed è solitamente da disuso, interessando più frequentemente i piccoli muscoli della mano.

Sintomi correlati a lesioni del tronco cerebrale come disfagia, disartria e disfunzione respiratoria (in particolare tosse scarsa e incapacità di eliminare le secrezioni) possono verificarsi nella malattia avanzata della SM.

Sintomi visivi

La neurite ottica è il tipo più comune di coinvolgimento delle vie visive con la SM, di solito si presenta come dolore oculare unilaterale acuto o subacuto che è accentuato dai movimenti oculari [75]. Questo è seguito da un grado variabile di perdita della vista (scotoma) che colpisce principalmente la visione centrale. La neurite ottica simultanea bilaterale è rara nella SM; la sua presenza isolata può suggerire un'altra diagnosi come l'atrofia ottica ereditaria di Leber, la neuropatia ottica tossica o la malattia dello spettro della neuromielite ottica (NMO). Quando la neurite ottica bilaterale si verifica in pazienti con SM, la compromissione inizia in modo asimmetrico ed è solitamente più grave in un occhio.

L'esame obiettivo dei pazienti con neurite ottica rivela un relativo difetto pupillare afferente (pupilla di Marcus-Gunn), che viene valutato con il test della torcia oscillante. Molto spesso la lesione del nervo ottico è retrobulbare e nella fase acuta l'esame del fondo oculare è normale. Successivamente il disco ottico diventa pallido a causa della perdita assonale e della conseguente gliosi.

Il novanta per cento dei pazienti riacquista una visione normale in un periodo da due a sei mesi dopo un episodio acuto di neurite ottica, grazie anche ad un tempestivo trattamento farmacologico.

Sintomi cerebellari

La compromissione delle vie cerebellari genera squilibrio dell'andatura, difficoltà nell'eseguire azioni coordinate con le braccia e le mani.

L'esame obiettivo tipicamente rivela dismetria (mancanza di misure dei movimenti volontari), decomposizione di movimenti complessi e ipotonia, osservata più spesso negli arti superiori. Tremore intenzionale può essere notato negli arti e nella testa [76]. La deambulazione è compromessa dall'atassia del tronco. Nei casi più gravi c'è completa atasia (incapacità di stare in piedi), incapacità di usare le braccia a causa di un violento tremore intenzionale e parola scandita (nei casi più gravi con un discorso praticamente incomprensibile).

Spasticità

L'aumento del tono muscolare alla base della spasticità è dovuto a una lesione del motoneurone superiore causata dalla demielinizzazione del sistema corticospinale. Altri meccanismi di spasticità includono la scarica prolungata dei motoneuroni, i cambiamenti del tessuto connettivo e la coattivazione muscolare anormale [77,78].

Sono riconosciuti due tipi di spasticità:

- Spasticità tonica, caratterizzata da resistenza al movimento che dipende dalla frequenza
 - Spasticità fasica, che si manifesta con sussulti e spasmi involontari che colpiscono principalmente gli arti e sono più pronunciati di notte quando si cerca di dormire
- Altre regioni colpite includono i muscoli del collo cervicale, il pavimento pelvico, le dita delle mani e dei piedi e i muscoli paravertebrali assiali.

Nei pazienti con SM può verificarsi una grave spasticità, per cui spasmi estensori delle gambe e talvolta del tronco possono essere provocati da tentativi attivi o passivi di alzarsi dal letto o dalla sedia a rotelle.

Dolore

Il dolore associato alla SM può derivare da fonti neurogene e non neurogene. Il dolore neurogeno comprende dolore parossistico, dolore persistente (ad es. bruciore o disestesie gelide dei piedi, delle mani, degli arti e del tronco) e dolore neuropatico episodico.

Il dolore muscoloscheletrico e dei tessuti molli può essere causato da paralisi, immobilità o spasticità. Il dolore è un sintomo comune nei pazienti con SM [71,72].

I tipi di dolore e la loro prevalenza sono i seguenti [71]:

- Mal di testa nel 43%
- Dolore neuropatico alle estremità nel 26%
- Mal di schiena nel 20%
- Segno di Lhermitte 16%
- Spasmi dolorosi 15%
- Nevralgia del trigemino nel 4%

Sensibilità al calore

La sensibilità al calore (fenomeno di Uhthoff) è un evento ben noto nella SM [73]. La sintomatologia non è accompagnata da nuove lesioni ma semplicemente è caratterizzata da un aggravarsi temporaneo dei sintomi già presenti e la causa scatenante di solito è una variazione della temperatura corporea per episodi febbrili, infezioni ricorrenti, esercizio fisico, bagni caldi, eccessiva umidità o una esposizione solare. Aumenti transitori della frequenza o della gravità dei segni e dei sintomi clinici a causa dell'elevata temperatura corporea sono riscontrati dal 60 all'80% delle persone con SM [74]. Normalmente, la conduzione nervosa diminuisce con l'aumentare della temperatura fino a raggiungere un punto in cui si verifica il blocco della conduzione; questo punto di blocco della conduzione viene raggiunto a una temperatura molto più bassa nei nervi demielinizzati.

Sintomi parossistici

Questi sintomi sono caratterizzati da eventi brevi, quasi stereotipati, che si verificano frequentemente e spesso innescati da movimenti o stimoli sensoriali [72]. Sono probabilmente causati dalla trasmissione efastica degli impulsi nervosi nei siti di precedente attività della malattia. Sebbene fastidiosi per il paziente, questi sintomi non indicano una vera esacerbazione della patologia né causano demielinizzazione. Questi attacchi parossistici in genere rispondono a basse dosi di carbamazepina e spesso regrediscono dopo diverse settimane o mesi, di solito senza recidiva.

Segno di Lhermitte

Il segno di Lhermitte è un sintomo sensoriale transitorio descritto come una scossa elettrica che si irradia lungo la colonna vertebrale o negli arti più spesso dopo la flessione del collo [79]. Può essere raro o verificarsi con il minimo movimento della testa o del collo. Sebbene si incontri più frequentemente nella SM, questo sintomo può essere visto anche con altre lesioni del midollo cervicale, inclusi tumori, ernia del disco cervicale, mielopatia post-radiazione e trauma successivo.

Disfunzioni intestinali e vescicali

Circa il 50% dei pazienti con SM riferisce disfunzioni intestinali e fino al 75% riferisce disfunzioni della vescica [80]. La disfunzione dello sfintere e la disfunzione sessuale spesso sono parallele al grado di compromissione motoria degli arti inferiori. Il disturbo urinario più frequente è l'urgenza, che di solito è il risultato di una contrazione del detrusore non inibita a causa di una lesione soprasegmentale. L'incontinenza urinaria diventa più comune con il progredire della malattia. [81,82].

Disfunzione sessuale

La disfunzione sessuale è comune nei pazienti con SM. Circa il 50% dei pazienti diventa completamente sessualmente inattivo a causa della malattia e un ulteriore 20% diventa sessualmente meno attivo [83]. Negli uomini con SM, i disturbi più comuni sono la riduzione della libido, l'impotenza erettile, la scomparsa dell'erezione mattutina, l'eiaculazione precoce, la disfunzione dell'orgasmo e la riduzione della sensazione del pene. Nelle donne con SM, i disturbi più comuni sono riduzione della libido, difficoltà a raggiungere l'orgasmo, diminuzione della lubrificazione vaginale, diminuzione della sensazione vaginale e dispareunia [84].

Fatigue

La fatigue è un reperto caratteristico della SM, solitamente descritto come esaurimento fisico non correlato alla quantità di attività svolta. È stato valutato come il peggiore sintomo che causa difficoltà e angoscia, più di qualsiasi altro sintomo [69]. L'affaticamento primario correlato alla SM si verifica in genere ogni giorno e peggiora con il passare della giornata. Molti pazienti si lamentano di sentirsi esausti al risveglio,

anche se hanno dormito profondamente. È spesso aggravato dal caldo e dall'umidità. Si ritiene che ciò sia dovuto al rallentamento della conduzione neuronale con l'aumento della temperatura corporea. Inoltre, sembra esserci una correlazione tra affaticamento e sonno interrotto nei pazienti con SM [88,89].

L'affaticamento è spesso associato ad un attacco acuto di SM e può precedere le caratteristiche neurologiche focali dell'attacco e persistere molto tempo dopo che l'attacco si è ridotto [89].

Depressione

La depressione può essere più comune nei pazienti con SM rispetto ad altri con condizioni mediche croniche [85,86].

Alcune delle numerose comorbidità mediche e psichiatriche che contribuiscono alla depressione nella SM sono dolore, ansia, affaticamento, abuso di sostanze e deterioramento cognitivo.

La depressione ha un importante e deleterio impatto sulla funzione cognitiva nei pazienti con SM.

Disturbi cognitivi

Molti fattori possono interferire con le funzioni cognitive: modificazioni dello stato emotivo, ricadute, difficoltà fisiche, fatica/stanchezza, terapie, lesioni cerebrali permanenti e modificazioni dello stile di vita.

Tra i disturbi legati alla memoria i più comuni sono: la difficoltà a ricordare gli eventi recenti e le attività programmate o necessarie. Alcune persone con SM riferiscono maggiore lentezza e fatica nel trovare oggetti fuori posto e nel ricordare nuove informazioni. Alcuni hanno difficoltà a concentrarsi per lunghi periodi di tempo o hanno problemi nel tenere traccia di cosa stanno facendo o dicendo.

Le persone con SM possono anche mostrare difficoltà nel trovare le parole, provando la tipica sensazione di avere un termine “sulla punta della lingua”. Si conosce il termine, ma non si riesce a trovarlo.

Mentre le lesioni cerebrali possono sfociare in deficit cognitivi permanenti, una quantità di fattori può temporaneamente interferire o danneggiare la capacità cognitiva. Questi fattori includono la fatica e la stanchezza, lo stato emotivo, le ricadute della SM, le

difficoltà fisiche (che possono richiedere uno sforzo aggiuntivo), le cure e le modifiche dello stile di vita derivate, per esempio, dall'abbandono del lavoro e di attività stimolanti dal punto di vista intellettuale. Vivere con una malattia cronica, progressiva e imprevedibile influenza inevitabilmente l'umore.

L'attività fisica ha effetti positivi sulle funzioni cognitive nei pazienti con SM, mostrando effetti positivi sia sulla memoria verbale che sull'affaticabilità cognitiva. Inoltre, esiste una relazione tra miglioramento delle funzioni cognitive, dell'umore e della qualità della vita dopo esercizio fisico [129], mentre purtroppo non è stata ancora individuata una terapia medica che abbia dimostrato di migliorare gli effetti cognitivi nei pazienti con SM.[130]

Disordini del sonno

La letteratura è carente di studi sul sonno nella popolazione con SM [90]. Ma la pratica clinica porta in evidenza una quantità sostanziale di pazienti che soffre di insonnia presentando difficoltà ad iniziare e/o mantenere il sonno. Dati limitati suggeriscono che la prevalenza dell'insonnia nella SM raggiunge il 40%, dato molto superiore rispetto alla prevalenza nella popolazione generale [91-92].

I fattori che contribuiscono all'insonnia includono quanto segue:

- Sindromi dolorose (p. es., spasmi muscolari, segno di Lhermitte e nevralgia del trigemino)
- Sindrome delle gambe senza riposo
- Nicturia
- Effetti collaterali dei farmaci, in particolare farmaci stimolanti usati per trattare l'affaticamento
- Sindromi psichiatriche (p. es., ansia e depressione)

Vertigine

La vertigine è un sintomo segnalato nel 30-50 per cento dei pazienti con SM.

Le vertigini sono spesso direttamente correlate allo sviluppo di placche demielinizzanti nelle vie vestibolari come il tegmento midollare e la zona di ingresso della radice dell'VIII nervo cranico nella giunzione pontomidollare, o ad altre lesioni demielinizzanti del tronco cerebrale. In tali casi, le vertigini possono essere associate a sintomi che

riflettono la disfunzione dei nervi cranici adiacenti come iper o ipoacusia, intorpidimento facciale e diplopia.

Epilessia

L'epilessia è più comune nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale, si verifica nel 2-3% dei pazienti [87]. Circa due terzi delle crisi nei pazienti con SM sono generalizzate primarie o secondarie, mentre il restante terzo è di tipo parziale. Le crisi parziali semplici sono circa due volte più comuni delle crisi parziali complesse nei pazienti con SM. Ciò differisce dalla popolazione generale, dove le crisi parziali complesse sono più frequenti delle crisi parziali semplici [87].

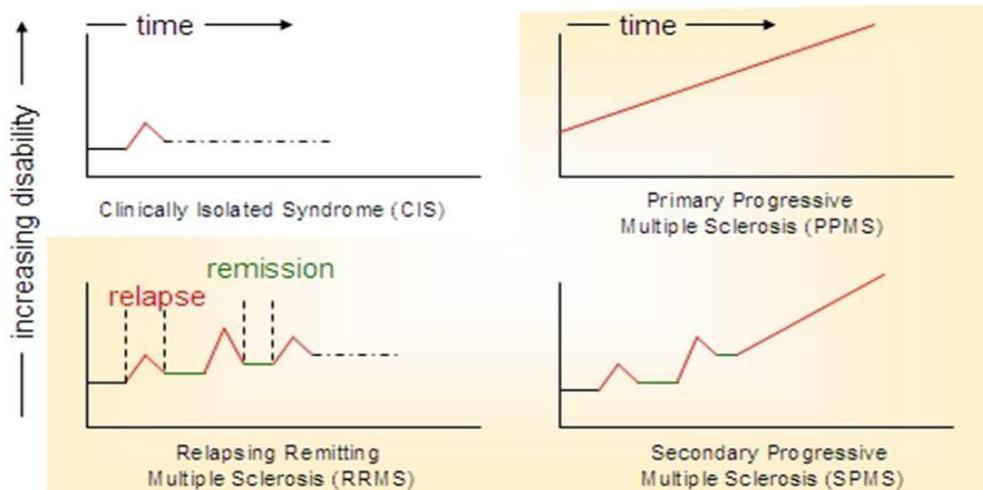
Le convulsioni associate alla SM sono generalmente benigne e transitorie e rispondono bene alla terapia con farmaci antiepilettici o non richiedono alcuna terapia.

1.6.DECORSO DELLA PATOLOGIA

Nel 1996, il comitato consultivo della National Multiple Sclerosis Society (NMSS) degli Stati Uniti sugli studi clinici nella Sclerosi Multipla ha definito i sottotipi clinici della malattia.

Il Comitato ha fornito definizioni standardizzate per 4 forme cliniche di SM: [93]

- recidivante-remittente (RR)
- secondaria progressiva (SP)
- primaria progressiva (PP)
- recidivante progressiva (RP).



Negli anni si sono aggiunte ulteriori entità diagnostiche quali la Sindrome clinicamente isolata (CIS) e la sindrome radiologicamente isolata (RIS).

La Sindrome clinicamente isolata (CIS) inizialmente non era inclusa tra i descrittori clinici iniziali della SM ed attualmente è riconosciuta come la prima presentazione clinica di una malattia che mostra caratteristiche di demielinizzazione infiammatoria che potrebbe essere la SM, ma che deve ancora soddisfare i criteri di ripetitività nel tempo.[94] Per definizione i sintomi devono durare almeno 24 ore ed in assenza di febbre. La CIS associata a lesioni RM cerebrali comporta un rischio elevato di soddisfare i criteri diagnostici per la SM.[95,96]

Sindrome radiologicamente isolata (RIS)

Una situazione più complicata è la sindrome radiologicamente isolata, in cui reperti di imaging accidentali suggeriscono una demielinizzazione infiammatoria in assenza di segni o sintomi clinici. [97,98] La RIS non viene considerata un sottotipo di SM di per sé poiché mancano prove cliniche di malattia demielinizzante e i soli risultati della risonanza magnetica possono essere aspecifici. Tuttavia, la RIS può sollevare il sospetto di SM, a seconda della morfologia e della posizione delle lesioni rilevate alla risonanza magnetica. [98]

Sindrome recidivante – remittente (RRMS)

È la forma più comune della malattia ed è caratterizzata da attacchi acuti (o ricadute) che si alternano a periodi di remissione in assenza di sintomi o con sintomi residui lievi. Circa l'85% delle persone con sclerosi multipla ha un esordio di malattia con decorso recidivante-remittente; in circa il 65% dei casi questa forma evolve verso la forma secondariamente progressiva. [124]

La SM Secondariamente progressiva (SPMS)

Tale forma viene diagnosticata retrospettivamente da una storia di graduale peggioramento dopo un decorso iniziale di malattia recidivante - remittente, con o senza esacerbazioni acute durante il decorso progressivo. Ad oggi, non esistono chiari criteri clinici, di imaging, immunologici o patologici per determinare il punto di transizione quando la recidivante-remittente si converte in secondariamente progressiva; la transizione è solitamente graduale [124].

La SM Primaria progressiva (PPMS)

Studi sulla storia naturale della SM dimostrano che il peggioramento procede a un ritmo simile alla SPMS ed è caratterizzata da progressione dei sintomi sin dall'esordio della malattia, in assenza di remissioni o stabilizzazioni o con miglioramenti lievi e temporanei. Circa il 15% delle persone con Sclerosi Multipla ha la forma primaria progressiva [99,100,124]

La SM viene classificata clinicamente in recidivante o progressiva, ma queste categorie non forniscono informazioni temporali sul processo patologico in corso. Il MS Phenotype

Group ritiene che i descrittori della malattia siano: la clinica, l'imaging, la frequenza delle recidive e la progressione della disabilità, che secondo le attuali conoscenze riflette i processi infiammatori e neurodegenerativi in corso, [121] che andranno chiaramente ad influire sulla prognosi e sulle decisioni terapeutiche.

Scale di valutazione

➤ L'EDSS

Uno strumento molto utilizzato per quantificare la disabilità nella SM nel tempo è l'Expanded Disability Status Scale (EDSS).

La scala è stata sviluppata da un neurologo di nome John Kurtzke nel 1983. Il punteggio va da 0 (nessuna disabilità) a 10 (Exitus per SM)

I punteggi EDSS da 1.0 a 4.5 si riferiscono a persone con SM che sono in grado di camminare senza alcun aiuto e si basano su misure di compromissione che interessano otto sistemi funzionali (FS):

- piramidale (debolezza o difficoltà a muovere gli arti)
- cerebellare (atassia, perdita di coordinazione o tremore)
- tronco cerebrale (problemi di eloquio, deglutizione e nistagmo)
- sensoriale (intorpidimento o perdita di sensazioni)
- funzione intestinale e della vescica
- funzione visiva
- funzioni cerebrali (o mentali)
- altro

I punteggi da 5.0 a 9.5 si riferiscono alle persone che presentano disabilità alla deambulazione.

Descrizione dei punteggi

1.0: Nessuna disabilità, segni minimi in un FS

1.5: Nessuna disabilità, segni minimi in più di un FS

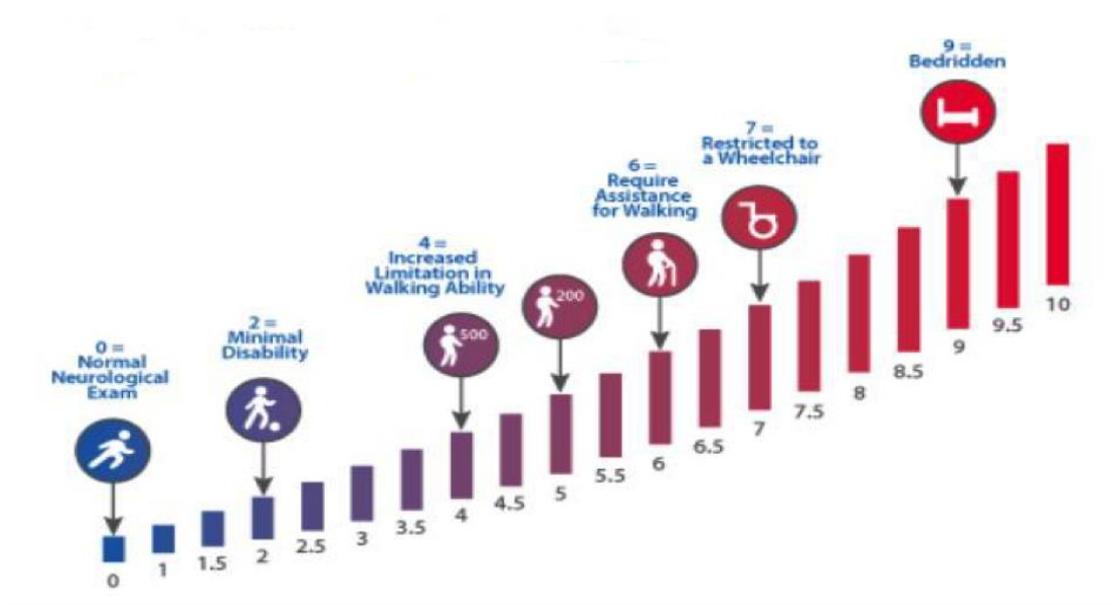
2.0: Disabilità minima in una FS

2.5: Invalidità lieve in una FS o invalidità minima in due FS

- 3.0: Disabilità moderata in un FS, o disabilità lieve in tre o quattro FS. Nessun impedimento alla deambulazione
- 3.5: Disabilità moderata in un FS e disabilità più che minima in molti altri. Nessun impedimento alla deambulazione
- 4.0: Disabilità significativa ma autosufficiente e superiore e circa 12 ore al giorno. In grado di camminare senza aiuto o riposare per 500 m
- 4.5: Disabilità significativa ma attiva per gran parte della giornata, in grado di lavorare un'intera giornata, altrimenti potrebbe avere qualche limitazione della piena attività o richiedere un'assistenza minima. In grado di camminare senza aiuto o riposare per 300 m
- 5.0: Disabilità abbastanza grave da compromettere le attività quotidiane complete e la capacità di lavorare un'intera giornata senza disposizioni speciali. In grado di camminare senza aiuto o riposare per 200 m
- 5.5: Disabilità abbastanza grave da precludere le attività quotidiane complete. In grado di camminare senza aiuto o riposare per 100 m
- 6.0: Richiede un ausilio per la deambulazione – bastone, stampella, ecc. – per percorrere circa 100 m con o senza riposo
- 6.5: Richiede due ausili per la deambulazione – paio di bastoni, stampelle, ecc. – per camminare per circa 20 m senza riposare
- 7.0: Incapace di camminare oltre i 5 m circa anche con l'ausilio. Essenzialmente limitato alla sedia a rotelle; anche se si sposta da solo su una sedia a rotelle standard e si trasferisce da solo. In piedi su una sedia a rotelle circa 12 ore al giorno
- 7.5: Impossibile fare più di qualche passo. Limitato alla sedia a rotelle e potrebbe aver bisogno di aiuto per il trasferimento. Può girare da solo ma non può viaggiare su una sedia a rotelle standard per un'intera giornata e potrebbe richiedere una sedia a rotelle motorizzata
- 8.0: Essenzialmente limitato a letto o sedia o spinto in sedia a rotelle. Potrebbe essere fuori dal letto per gran parte della giornata. Mantiene molte funzioni di auto-cura. Generalmente ha un uso efficace delle armi
- 8.5: Essenzialmente limitato a letto gran parte della giornata. Ha un uso efficace delle braccia mantiene alcune funzioni di cura di sé
- 9.0: Confinato a letto. Può ancora comunicare e mangiare

9.5: Confinato a letto e totalmente dipendente. Incapace di comunicare in modo efficace o mangiare/deglutire

10.0: Morte per SM



Limiti dell'EDSS

Nonostante sia la misura di esito più utilizzata per la progressione della disabilità nella SM, l'EDSS è stata criticata per avere alcune limitazioni. Ad esempio, è stato affermato che i punteggi EDSS possono variare a causa della natura soggettiva dell'esame neurologico. Alcuni sostengono che le variazioni tra i gradini della scala (ad esempio da 1.0 a 2.0 e da 4.0 a 5.0) non siano uguali e che da 4.0 in su la scala si concentri troppo sulla capacità di camminare.

È stato inoltre evidenziato che alcune aree funzionali non sono sufficientemente valutate, come la funzione cognitiva, l'umore e la qualità della vita.[122,123]
Vale la pena sottolineare che tale scala non ha nulla a che vedere con le percentuali di invalidità attribuite dalle commissioni mediche specifiche e con validità medico-legale.
[110]

➤ AMBULATION INDEX

L'AI è una scala di valutazione sviluppata da Hauser nel 1983 per valutare la mobilità valutando il tempo e il grado di assistenza necessari per camminare per 25 piedi (7,62mt). I punteggi vanno da 0 (asintomatico e completamente attivo) a 10 (allettato). L'esaminatore registra il tempo e il tipo di assistenza (ad es. bastone, deambulatore, stampelle) necessari.

Il tempo totale di somministrazione dovrebbe essere di circa 1-5 minuti.

Il tempo non viene utilizzato direttamente ma viene utilizzato insieme ad altri fattori per valutare il paziente.

Descrizione dei punteggi

0 = Asintomatico; pienamente attivo.

1 = Cammina normalmente, ma riporta affaticamento che interferisce con l'attività atletica o altre attività impegnative.

2 = Andatura anormale o squilibrio episodico; il disturbo dell'andatura è notato dalla famiglia e dagli amici; il paziente risulta comunque in grado di camminare per 25 piedi (8 metri) in 10 secondi o meno.

3 = Cammina autonomamente; in grado di camminare per 25 piedi in 20 secondi o meno.

4 = Richiede supporto unilaterale (bastone o stampella singola) per camminare; cammina 25 piedi in 20 secondi o meno.

5 = Richiede supporto bilaterale (bastoni, stampelle o deambulatore) e cammina per 25 piedi in 20 secondi o meno; o richiede un supporto unilaterale ma richiede più di 20 secondi camminare per 25 piedi.

6 = Richiede supporto bilaterale e più di 20 secondi per camminare per 25 piedi; può usare sedia a rotelle occasionalmente.

7 = Camminata limitata a più passi con appoggio bilaterale; incapace di camminare per 25 piedi; utilizza la sedia a rotelle per la maggior parte delle attività.

8 = Costretto sulla sedia a rotelle; Ed è in grado di trasferirsi autonomamente.

9 = Limitato a sedia a rotelle; incapace di trasferirsi autonomamente.

10= Allettato

➤ MSQoL-54

Il Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL-54) è un test utilizzato per la valutazione della qualità della vita. È uno specifico strumento di misura dell'HRQoL(Health-Related Quality of Life) nei pazienti con SM, costruito originariamente per soggetti di lingua inglese. Il test consiste di 54 item ripartito in due parti che indagano la salute fisica e quella mentale. Le domande sono per la maggior parte con risposte su scala Likert (a 3, 5 e 7 punti), altre prevedono risposte dicotomiche e una è su scala analogica a 10 punti. Il questionario presenta 14 sottoscale riportate nella tabella.

Subscale	No. of items	Item number
Physical Function	10	3–12
Role Limitations–Physical	4	13–16
Role Limitations–Emotional	3	17–19
Bodily Pain	3	21, 22, 52
Emotional Wellbeing	5	24–26, 28, 30
Energy	5	23, 27, 29, 31, 32
Health Perceptions	5	1, 34–37
Social Function	3	20, 33, 51
Cognitive Function	4	42–45
Health Distress	4	38–41
Sexual Function	4	46–49
Change in Health	1	2
Satisfaction with Sexual Function	1	50
Overall Quality of Life	2	53, 54

MSQOL-54, Multiple Sclerosis Quality of Life-54.

Tutti i punteggi vengono trasformati in scala da 0-100 e poi sommati all'interno di ogni sottoscala per ottenere il sottotale. Dividendo il sottotale per il numero delle risposte, si ottiene il punteggio finale della sottoscala. I punteggi finali vengono a loro volta moltiplicati per un numero specifico ad ogni sottoscala; sommando i punteggi così trasformati si ha un valore per la "salute fisica" e uno per la "salute mentale". Questi due valori, sommati, danno il punteggio finale della MSQoL-54. I punteggi più alti dimostrano una migliore HRQoL. [130]

➤ **SCALA DI ASHWORTH**

La scala Ashworth (AS) è una scala clinica di valutazione soggettiva, utilizzata largamente nella pratica clinica, per quantificare la spasticità muscolare. Originariamente sviluppata da Ashworth B., nel 1964, si prefiggeva di valutare gli effetti dei farmaci sulla spasticità muscolare in pazienti con sclerosi multipla. Attualmente, in seguito alla modifica apportata da Bohannon nel 1987, viene quasi esclusivamente utilizzata la Scala Ashworth Modificata (MAS) [131, 132].

Attualmente, le scale Ashworth vengono largamente raccomandate per studi clinici sulla spasticità, in popolazioni differenti: Sclerosi Multipla, ictus, lesioni spinali, danni cerebrali e paralisi cerebrale.

La Scala Ashworth Modificata (MAS) è simile alla Ashworth, ma aggiunge una categoria di punteggio (1+) per indicare la resistenza per meno della metà del movimento. La scala è costituita da 6 scelte con un punteggio variabile da 0 a 4 sempre in relazione al grado di resistenza percepita alla mobilizzazione passiva.

L'attribuzione del punteggio è un giudizio operatore dipendente: nonostante venga utilizzato un punteggio numerico, l'attribuzione del grado di spasticità dipende dall'esperienza del personale specializzato che esegue la valutazione.

Descrizione dei punteggi:

- 0) Nessun aumento del tono muscolare.
- 1) Lieve aumento del tono muscolare, blocco (sensazione di resistenza) alla fine del ROM in flessione ed estensione.
- 1+) Lieve aumento del tono muscolare con blocco minore del 50% dell'arco di movimento.
- 2) Modesto aumento del tono muscolare con blocco maggiore del 50% ma ROM completo.
- 3) Notevole aumento del tono muscolare con ROM ancora completo ma raggiungibile con estrema difficoltà e notevole impiego di tempo.
- 4) Segmento rigido in flessione o in estensione.

Follow up

La valutazione dell'attività della malattia mediante criteri clinici e di imaging cerebrale per la SM recidivante deve essere almeno annuale.

Per la SM progressiva, si raccomanda una valutazione clinica annuale, ed imaging cerebrale.

Alcune manifestazioni cliniche possono essere minimali e quindi non rilevate facilmente, indipendentemente dalla frequenza con cui vengono valutate. Seguire attentamente i pazienti per i cambiamenti cognitivi, visivi e di altro tipo potrebbe fornire prove cliniche dell'attività della malattia.

I descrittori fenotipici della SM non sono ben definiti da marcatori biologici, ad oggi nessun marcatore biologico del sangue o del liquido cerebrospinale si differenzia in modo affidabile e riproducibile tra i fenotipi della malattia della SM. [103]

1.7.PROGNOSI

Si stima che per tutti i pazienti con SM la possibilità di camminare da soli nei 15 anni successivi all'insorgenza della malattia sia del 50%. 1 paziente su 2 avrà bisogno di assistenza nella deambulazione o sarà costretto alla sedia a rotelle; un'altra metà dei pazienti potrà deambulare senza aiuto.

La frequenza di morte per suicidio è risultata essere 7.5 volte superiore tra i pazienti con SM rispetto alla popolazione generale. È stato riscontrato che nei pazienti con tendenze suicide, il tasso di suicidio non era correlato alla disabilità.

La longevità media nella popolazione di pazienti con SM è molto difficile da stimare perché varia ampiamente da paziente a paziente. Indicativamente la durata media della vita è dai 25 a 35 anni dopo la diagnosi di SM. Alcune delle cause di morte più comuni nei pazienti con SM sono complicazioni secondarie derivanti da immobilità, infezioni croniche del tratto urinario, deglutizione e respirazione compromesse. Alcune delle complicanze di questa categoria sono piaghe da decubito croniche, sepsi urogenitale e aspirazione o polmonite batterica [92]

Fattori che influenzano la prognosi:

FAVOREVOLE

- Femmine
- Basso tasso di recidive all'anno
- Recupero completo dal primo attacco
- Lungo intervallo tra il primo e il secondo attacco
- Età di esordio più giovani
- Sintomi prevalentemente da sistemi afferenti (cioè sintomi sensoriali)
- Bassa disabilità da 2 a 5 anni dall'insorgenza della malattia
- Coinvolgimento cerebellare successivo

SFAVOREVOLE

- Maschi
Alto tasso di recidive all'anno
- Recupero incompleto dal primo attacco
- Breve intervallo tra il primo e il secondo attacco
- Età avanzata di esordio
- Sintomi prevalentemente da sistemi efferenti (cioè sintomi di coinvolgimento del tratto motorio)
- Invalidità significativa da 2 a 5 anni dall'esordio esordio acuto
- Coinvolgimento cerebellare precoce

1.8. TRATTAMENTO DELLA SM

Fino a 30 anni fa non esisteva una terapia approvata per la Sclerosi Multipla e ai pazienti potevano essere offerti solo trattamenti off-label e sintomatici. Fin dalla loro introduzione, gli interferoni e poi il glatiramer acetato sono stati il cardine del trattamento della SM per oltre un decennio fino a quando l'introduzione di nuovi agenti terapeutici hanno cambiato lo scenario terapeutico, modificando la storia naturale di malattia (DMT). Prima natalizumab e poi fingolimod hanno fornito ulteriori preziose opzioni terapeutiche per i pazienti con un controllo non ottimale della malattia o una malattia degenerativa. [104,105,106,107,108,109].

In un panorama così in rapida evoluzione, il complesso compromesso tra efficacia e sicurezza rimane una sfida per ricercatori e clinici.

Inoltre, la terapia per la SM richiede un programma di trattamento personalizzato. L'impiego dei farmaci DMT non può essere generalizzato, infatti la loro prescrivibilità è regolata dal Servizio Sanitario Nazionale, con nota 65 dell'Agenzia Italiana del farmaco. Diversi studi clinici hanno dimostrato l'importanza nell'iniziare al più presto il trattamento nei casi di CIS come riportato nelle linee guidaECTRIMS/EAN (2018) sulla sclerosi multipla. Infatti, si suggerisce di offrire la possibilità di iniziare una terapia con interferone o glatiramer nelle persone con CIS e risonanza magnetica suggestiva per Sclerosi Multipla (ma che non soddisfano i criteri definiti per la patologia).

Iniziare un trattamento precoce significa dunque:

- evitare accumulo di disabilità e ritardare il passaggio da Sclerosi Multipla a quella secondariamente progressiva;
- prevenire il danno assonale che diversi studi anatomopatologici e nuove tecniche di risonanza magnetica hanno evidenziato realizzarsi anche in fase precoce;
- effettuare, come sottolineato da diversi studi clinici, un trattamento che, in quanto precoce, è più efficace di quello ritardato

Attualmente l'evoluzione farmacologica permette di avere a disposizione una quantità di farmaci rilevante che permette di personalizzare la terapia.

I trattamenti si differenziano in: trattamenti approvati, in sperimentazione e sintomatologici. [110]

2. OBIETTIVI DELL' ASSISTENZA INFERMIERISTICA

Gli obiettivi che l'infermiere deve porsi di fronte ad un paziente con Sclerosi Multipla sono molteplici:

- istruire la famiglia ed il malato riguardo la patologia neurodegenerativa e la sua evoluzione progressiva, facendo riferimento alle più recenti evidenze scientifiche
- sostenere il paziente durante i periodi di maggior sconforto, durante le fasi di riacutezza della malattia indirizzandolo verso un percorso di riabilitazione fisica e psicologica
- rendere nota l'importanza di visite periodiche dallo specialista e della necessità di effettuare periodici esami ematochimici e controlli strumentali
- educare ed istruire il paziente al corretto utilizzo dei nuovi farmaci che hanno rivoluzionato e cambiato notevolmente la qualità della vita del malato essendo molto più maneggevoli e autosomministrabili.
- Somministrazione corretta della terapia infusione ospedaliera

3. ASSISTENZA INFERMIERISTICA NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

3.1. TERAPIA ORALE:

TERIFLUNOMIDE (nome commerciale: **Aubagio**) [109;111;112;110; 144]

Appartiene alla categoria degli immunosoppressivi orali ad azione selettiva. Si presenta nella forma farmaceutica di compresse rivestite con film di colore azzurro da 14 mg. Il blister è diviso in dosi da quattro settimane etichettate con i giorni della settimana.

Indicazioni

Teriflunomide è autorizzato per l'uso nell'artrite reumatoide con proprietà antiinfiammatorie ed è indicato anche per il trattamento di pazienti adulti affetti da Sclerosi Multipla recidivante-remittente.

Meccanismo d'azione

È un farmaco immunomodulante che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidroorotato deidrogenasi (DHODH), necessario per la sintesi "de novo" della pirimidina. Di conseguenza, la Teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione che necessitano di tale via metabolica per la sintesi della pirimidina per espandersi.

Studi clinici

La Teriflunomide si è dimostrata efficace nei modelli sperimentali di Sclerosi Multipla nei topi (encefalomielite autoimmune sperimentale) ritardando l'insorgenza e accelerando il recupero clinico della malattia.

La Teriflunomide ha confermato la sua efficacia e il suo profilo di sicurezza negli studi clinici che hanno ricevuto l'approvazione della FDA (Food and Drug Administration) nel 2012 per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente.

Il farmaco è stato studiato mediante 2 principali studi di fase III (lo studio TEMSO e il TOWER), studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, dimostrandosi

efficace nella riduzione del tasso annualizzato di recidiva (del 31.2% rispetto al placebo) e nella riduzione della progressione della disabilità .

.

Fasi di trattamento

Il farmaco è disponibile in compresse, da 14 mg, e viene assunto oralmente una volta al giorno. Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua, inoltre il farmaco può essere assunto con o senza cibo.

Prima del trattamento occorre controllare pressione arteriosa, transaminasi, emocromo con formula leucocitaria e conta piastrinica, valori che vanno poi monitorati anche durante il trattamento (soprattutto nei primi sei mesi di terapia) e l'emocromo, nella frequenza a discrezione del neurologo curante. Inoltre, è necessario escludere una tubercolosi in atto prima di iniziare il trattamento.

Educazione

L'educazione nella terapia con Teriflunomide (farmaco orale che il paziente assume autonomamente a domicilio) assume un'importanza di rilievo, influenzando positivamente l'aderenza terapeutica, che deve essere massima per permettere un outcome desiderato. È inoltre importante istruire il paziente sull'importanza delle visite di follow up e degli effetti che il Teriflunomide può avere sull'organismo.

Occorre spiegare al paziente che non può assumere abbondanti quantità di alcol, che deve misurare la pressione prima del trattamento e dopo di esso ad intervalli regolari, e che deve segnalare i sintomi avversi immediatamente all'infermiere e al medico di riferimento.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati sono stati: influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori e delle vie urinarie, parestesia, diarrea, nausea, alopecia e aumento della alanina aminotransferasi (ALT). Inoltre, si possono verificare un aumento della pressione arteriosa, infezioni, anche gravi, ed effetti ematologici, tra cui riduzione dei neutrofili e linfociti.

Gravidanza e allattamento

Sebbene non siano disponibili dati relativi all'uomo, non si prevedono effetti sulla fertilità maschile e femminile, mentre dati relativi all'uso di Teriflunomide sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva; il Teriflunomide è risultato embriotossico e teratogeno a dosi corrispondenti all'intervallo terapeutico per l'uomo. Pertanto, il farmaco è controindicato in donne in stato di gravidanza o in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile durante il trattamento con Teriflunomide e successivamente finché i suoi livelli plasmatici sono superiori a 0.02 mg/l.

DIMETILFUMARATO (Tecfidera) [119;110;114;125]

Il Dimetilfumarato (DMF) è un composto chimico derivato dall'acido fumarico la cui introduzione per forme di psoriasi da moderate a gravi risale agli anni '50. La comprensione delle proprietà immunomodulatorie come base del suo meccanismo d'azione ha aperto la strada al suo utilizzo in altre malattie immunitarie.

Il Dimetilfumarato è un immunomodulatore orale, le compresse sono gastro resistenti e sono in commercio al dosaggio di 120 e 240 mg.

Indicazioni terapeutiche

Il farmaco è stato approvato per il trattamento in soggetti adulti con SM recidivante remittente.

Meccanismo d' azione

L'esatto meccanismo d'azione del DMF non è stato completamente compreso e probabilmente colpisce più vie cellulari; il DMF consente l'attivazione del fattore nucleare E2 (derivato dall'eritroide 2) che a sua volta promuove la trascrizione di molti geni coinvolti nell'attività cellulare con azione antiossidante [119]. Inoltre, il DMF induce uno spostamento verso un profilo Th2 nei linfociti e nelle cellule dendritiche e migliora il rilascio di citochine correlate a Th2 (IL-4 e IL5).

Studi clinici

I principali studi registrativi del programma di sviluppo clinico del Dimetilfumarato sono due studi di fase tre: lo studio DEFINE e lo studio CONFIRM.

Lo studio DEFINE, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha dimostrato una riduzione relativa delle recidive nei pazienti in terapia con Dimetilfumarato del 53 % rispetto all'assunzione del placebo ed una riduzione nella progressione della disabilità [119].

Lo studio CONFIRM è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con un braccio di confronto a singolo cieco di trattamento con glatiramer acetato, della durata di due anni. Questo studio ha dimostrato l'efficacia del Dimetilfumarato rispetto al glatiramer acetato nella riduzione del tasso annualizzato di ricadute (44% del dimetilfumarato vs placebo rispetto al 29% del glatiramer acetato vs placebo).

Fasi di trattamento

Le capsule di Dimetilfumarato vanno prese per via orale due volte al giorno. La dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno. La somministrazione di dosi crescenti ha lo scopo di ridurre l'insorgenza degli effetti collaterali più comuni. Ogni capsula deve essere ingerita intera, con un po' di acqua a stomaco pieno. Il consumo di quantità moderata di alcol non ha modificato l'esposizione al dimetilfumarato e non è stato associato ad un aumento delle reazioni avverse. Tuttavia, il consumo di elevate quantità (più del 30% di alcool in volume) ha dimostrato di accrescere la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali

Effetti collaterali

Tra i più comuni troviamo:

- il flushing è generalmente descritto come rossore o vampate, ma può includere anche altri eventi come ad esempio calore, prurito e sensazione di bruciore.
- disturbi gastrointestinali come diarrea, nausea dolori addominali, dispepsia. Questi eventi tendono a risolversi dopo i primi tre mesi di terapia anche se in alcuni pazienti possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante il trattamento.

Tali effetti collaterali possono essere ridotti tramite l'assunzione di cibo ed anche attraverso l'assunzione di Ac. Acetil Salicilico (ASA) 325 mg 30 min prima dell'assunzione di Dimetilfumarato; tuttavia l'utilizzo a lungo termine dell'ASA non è raccomandato. Il neurologo curante può valutare la riduzione temporanea della dose del Dimetilfumarato da 240 mg a 120 mg bid per ridurre l'insorgenza del flushing e delle reazioni avverse gastrointestinali; entro un mese deve comunque essere ripreso il dosaggio pieno.

- Tecfidera può generare linfocitopenia (diminuzione della conta linfocitaria del 30 % rispetto al basale, entro il primo anno)
- Alterazioni della funzionalità renale ed epatica. [110]
- Ci sono stati casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (LMP) anche se estremamente rari. [114]

Gravidanza e allattamento

Il Dimetilfumarato è definito di categoria C nel rischio di gravidanza. Vari studi non hanno mostrato alcuna associazione tra l'esposizione al DMF e l'aumento del rischio di anomalie o aborti fetali [125]. Negli studi clinici si sono verificate un totale di 45 gravidanze, di cui 40 esiti noti che hanno portato a 27 nati vivi, tre aborti spontanei e 10 aborti elettivi. L'incidenza della perdita di gravidanza non differiva significativamente da quella attesa nella popolazione generale. Non è tuttavia raccomandato l'utilizzo di Dimetilfumarato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di metodi contraccettivi appropriati.

Non è noto se il Dimetilfumarato e i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano, non è possibile comunque escludere il rischio.

Per quanto riguarda la fertilità, dagli studi preclinici non si evince un aumentato rischio di riduzione della fertilità.

CLADRIBINA (Mavenclad) [110, 126; 145 ; 146]

È una sostanza citotossica che agisce prevalentemente sui linfociti. Si presenta nella forma farmaceutica di compressa di colore bianco, ogni compressa contiene 10 mg di Cladribina.

Indicazioni

Indicato in pazienti adulti con Sclerosi Multipla remittente-ricidivante ad elevata attività di malattia, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini.

Meccanismo d'azione

La Cladribina ha una struttura chimica simile ad una purina. Nell'organismo la Cladribina viene attivata preferenzialmente all'interno dei linfociti B e T dove interferisce con la sintesi di DNA interrompendo la cascata di eventi immunitari alla base della malattia.

Studi clinici

La sicurezza e l'efficacia di Cladribina sono state valutate dallo studio denominato CLARITY, studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di durata biennale. I risultati hanno evidenziato nei pazienti trattati con Cladribina compresse una riduzione relativa dell'86 % del numero medio di lesioni cerebrali Gd+ in T1, una riduzione relativa dell' 73% del numero medio di lesioni attive in T2 e una riduzione relativa dell' 74 % del numero medio di lesioni uniche combinate per paziente per scansione rispetto al gruppo trattato con placebo..

Il tempo alla progressione dell'EDSS a tre mesi è stato di 13.6 nei pazienti trattati con Cladribina a 2 diversi dosaggi, e di 10.8 nei soggetti placebo.

Lo studio ha dimostrato anche che dosi cumulative (5.25 mg/kg) più alte non hanno portato a nessun beneficio clinico rilevante, ma sono state invece associate a una maggiore incidenza di linfopenia di grado maggiore o uguale a tre.

Ottocentosei pazienti che hanno terminato lo studio CLARITY sono stati arruolati nello studio CLARITY EXTENSION che aveva come obiettivo primario quello di valutare la sicurezza della terapia con Cladribina compresse 3.5 mg/kg. I risultati hanno portato all'

evidenza che la riduzione delle recidive ed il rallentamento della progressione della disabilità perdura anche nel terzo e quarto anno.

Fasi di trattamento

La somministrazione avviene per via orale. Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento della Sclerosi Multipla. La dose dipende dal peso corporeo della persona e il trattamento consiste in due cicli nell'arco di 2 anni. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui la persona assume una o due compresse come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo. Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con MAVENCLAD.

Le compresse devono essere assunte con acqua e deglutite senza masticare, indipendentemente dai pasti.

Il farmaco deve essere deglutito immediatamente dopo essere stato estratto dal blister.

Prima dell'inizio del trattamento la conta linfocitaria deve essere normale, mentre il secondo anno all'inizio del trattamento deve essere di almeno 800 cellule/mm³; se necessario, il ciclo può essere rimandato fino a sei mesi. Se dopo sei mesi il recupero della conta linfocitaria non è avvenuto, il trattamento non deve essere più ripreso.

Inoltre, prima del trattamento è necessario effettuare uno screening per le infezioni attive o latenti da HIV, tubercolosi ed epatite, nell'anno 1 e 2. Nei pazienti negativi agli anticorpi del virus herpes zoster si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia.

Educazione infermieristica

Essendo una terapia per OS che il paziente assume a domicilio, molto importante è la figura infermieristica, come professionista sanitario che educa sulla corretta assunzione e conservazione del farmaco Cladribina compresse.

Tale farmaco deve essere conservato nella confezione originale, che può essere aperta solo immediatamente prima l'assunzione. Le mani del paziente al momento dell'assunzione devono essere asciutte, il farmaco maneggiato lo stretto indispensabile

per l'assunzione, ed il paziente non deve toccarsi occhi e bocca dopo aver maneggiato il farmaco. Occorre educare ad una accurata igiene delle mani prima e soprattutto dopo l'assunzione e sanificazione di tutte le superfici che sono entrate a contatto con il farmaco. Se il paziente dimentica una dose, questa deve essere assunta, se il paziente se ne ricorda il giorno stesso, ad un orario successivo in base allo schema di trattamento. Non far assumere la dose dimenticata insieme alla successiva del giorno seguente. In tal caso il paziente assume la dose dimenticata il giorno seguente e prolungherà il trattamento.

È necessario avvertire il paziente di seguire le linee guida standard per lo screening oncologico.

Le donne e gli uomini in età fertile devono essere informati sulla necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per i seguenti sei mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose.

Le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo barriera durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima assunzione.

Il trattamento non può essere iniziato nelle 6 settimane successive ad una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati. Le vaccinazioni con vaccini vivi o attenuati devono essere evitate durante il trattamento e nel post finché la conta leucocitaria non rientri nei limiti della norma.

Effetti collaterali

Fanno parte degli effetti collaterali comuni la linfopenia ed infezioni da virus herpes zoster. Possono manifestarsi eruzioni cutanee, perdita di capelli e riduzione della conta di neutrofili.

Gravidanza e allattamento

Questo farmaco può interferire con la gametogenesi, è sconsigliato in modo assoluto in gravidanza e durante allattamento fino ad una settimana dopo l'ultima assunzione.

Se la donna entra in gravidanza durante il trattamento, quest'ultimo deve essere interrotto.

FINGOLIMOD (Gilenya) [110 ; 113 ; 114 ; 115 ; 116 ; 147 ; 148 ; 149 ; 150 ; 151]

Fingolimod (FTY720) è il primo dei trattamenti modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR). Appartiene ad una recente classe di farmaci con un nuovo meccanismo d'azione, che permette di ridurre l'attacco del sistema immunitario al Sistema Nervoso Centrale “sequestrando” alcuni globuli bianchi (linfociti) nei linfonodi. La sua azione impedisce ai linfociti di raggiungere il SNC e di attaccare le guaine di mielina. Può essere usato anche in pazienti pediatrici dai 10 anni di età.

Indicazioni

È il primo farmaco orale approvato in monoterapia per la Sclerosi Multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- Persone con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta (coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato, normalmente almeno un anno di trattamento). Devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi;
- Persone con Sclerosi Multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata. È stato autorizzato l'utilizzo anche per le forme pediatriche in pazienti di almeno 10 anni di età.

Meccanismo d'azione

Fingolimod modula i recettori della sfingosina 1 fosfato (S1PR), che permettono il sequestro dei linfociti nei linfonodi.

Il fingolimod, in seguito alla trasformazione in fingolimod fosfato ad opera della sfingosina-chinasi, si lega ai recettori implicati nella migrazione delle cellule T ed alla loro fuoriuscita dagli organi linfoidei. Fingolimod supera la barriera emato-encefalica e

raggiunge il SNC dove si lega ai recettori presenti sulle cellule del SNC andando a favorire i meccanismi endogeni di riparazione e rimielinizzazione, tra cui il prolungamento della sopravvivenza degli oligodendrociti.

Studi clinici

I principali studi del programma di sviluppo clinico di fingolimod sono tre: lo studio FREEDOMS, lo studio TRANSFORMS e lo studio PARADIGMS.

I tre studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del dosaggio 0.5 mg/die di fingolimod nella riduzione del tasso di ricadute del 53 % rispetto al placebo, e i pazienti che effettuano un cambio terapia, da quella standard (Interferone beta 1 a) al fingolimod presentano una riduzione del 30 % del tasso annualizzato di ricadute.

Il farmaco si dimostra efficace nella riduzione della progressione della disabilità nella misura del 37 % a sei mesi, nonché una riduzione dei segni di attività infiammatoria alla RM, ed un rallentamento significativo della progressione dell'atrofia cerebrale.

Inoltre, Lo studio PARADIGSM è il primo studio di fase III randomizzato e controllato designato per valutare l'efficacia di un farmaco nel trattamento della Sclerosi Multipla pediatrica di bambini di età tra 10 e 18 anni. La dose di fingolimod è stata selezionata sulla base del peso corporeo, 0.25 mg in pazienti con un peso inferiore a 40 Kg e 0.5 mg sopra i 40 Kg. I risultati hanno dimostrato una riduzione del 81.9 % del tratto annualizzato di ricadute rispetto al trattamento con Interferone beta-1°, una riduzione del 52.6 % nel numero di lesioni in T2 dei pazienti trattati con fingolimod rispetto a quelli trattati con Interferone. Il 95.2 % dei pazienti trattati con fingolimod sono risultati liberi da progressione della disabilità ed a partire dal terzo mese si osserva anche una riduzione del punteggio EDSS.

Fasi di trattamento

Le valutazioni pre-trattamento includono:

- emocromo completo e valutazione degli enzimi epatici;
- test di gravidanza che deve essere negativo per poter iniziare il trattamento;
- visita oculistica (per le categorie a rischio di sviluppare edema maculare, ovvero le persone con storia di uveite o con diabete mellito);

- visita cardiologica (per le persone con cardiopatia o malattia cardiovascolare significativa);
- dosaggio degli anticorpi antivirus varicella zoster (VZV), per le persone che non hanno avuto la varicella o non hanno eseguito la vaccinazione con VZV; per coloro che risultassero negativi dovrebbe essere presa in considerazione la vaccinazione prima di iniziare il trattamento.

Nel Post trattamento è previsto il monitoraggio cardiovascolare durante le prime 6 ore dopo la somministrazione della prima dose:

- ECG a 12 derivazioni all'inizio e dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose;
- monitoraggio elettrocardiografico (ECG) continuo per 6 ore;
- la misurazione della pressione arteriosa e della frequenza del battito cardiaco ogni ora durante tale periodo di osservazione.

Durante la terapia con fingolimod il medico dovrà monitorare gli enzimi epatici a scadenza regolare (dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio del trattamento e in seguito periodicamente) e prescrivere una visita oculistica da eseguire 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con fingolimod.

Educazione infermieristica

Essendo una terapia per OS che il paziente assume a domicilio, molto importante è la figura infermieristica, come professionista sanitario che educa sulla corretta assunzione e conservazione del farmaco. Tale farmaco deve essere conservato nella confezione originale ad una temperatura non superiore a 25°C. Inoltre, l'infermiere ha il compito di assistere il paziente nel caso si evidenziassero effetti collaterali.

Effetti collaterali

I più comuni effetti collaterali sono cefalea e rinofaringite, incremento degli enzimi epatici, diarrea, mal di schiena e tosse. Altri effetti correlati comprendono riduzione della frequenza cardiaca e blocco atrio-ventricolare (eventi transitori e generalmente

asintomatici, che possono comparire all'inizio del trattamento), lieve aumento della pressione arteriosa, edema maculare e lieve broncocostrizione.

Bradiparitmia

La massima diminuzione della frequenza cardiaca è stata osservata a 6 h dall' inizio del trattamento, osservando una riduzione della FC media di 12-13 bpm in pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg. Raramente si osserva una frequenza cardiaca inferiore a 40 bpm negli adulti e 50 bpm nei pazienti pediatrici. La frequenza cardiaca torna nei limiti della norma entro un mese di trattamento. Generalmente è asintomatica, anche se in alcuni pazienti si possono manifestare sintomi lievi-moderati (ipotensione, capogiri, fatica) risolti nelle prime 24 h.

Edema maculare

Nei pazienti trattati con la dose raccomandata di fingolimod 0.5 mg, l'edema maculare si è verificato nello 0.5 % dei pazienti, nella maggior parte dei casi entro i primi 3-4 mesi di terapia. Il paziente riferisce offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva, anche se parte dei pazienti risultano asintomatici e la diagnosi avviene durante visite oftalmologiche di routine. Generalmente l'edema maculare migliora o si risolve spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento. L'incidenza di edema maculare è aumentata nei pazienti con storia di uveite.

Infezioni

Gli studi clinici mostrano come il tasso generale di infezioni sia simile nei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg e quelli trattati con placebo, tuttavia nei pazienti trattati con fingolimod sono riscontrate più frequentemente infezioni delle basse vie respiratorie, principalmente bronchiti e più raramente polmoniti ed infezioni erpetiche.

Si sono verificati casi gravi di encefalite, meningite e meningo-encefaliti causati da virus herpes simplex e zoster. Se si verificano queste infezioni il farmaco deve essere interrotto e iniziato il trattamento specifico per le suddette infezioni.

Alterazioni della funzione epatica

I pazienti trattati mostrano aumenti dei livelli degli enzimi epatici. Nell' 8% dei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg, si è notato un aumento delle transaminasi superiore a 3 volte il range di normalità rispetto all' 1.9% dei pazienti trattati con placebo. Sono stati riportati anche casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto trapianto di fegato.

Gravidanza e allattamento

Il fingolimod ha un'azione fetotossica con rischio di difetti alla nascita nei neonati due volte più elevato rispetto alla popolazione generale. I difetti alla nascita riportati più frequentemente nei neonati esposti a Gilenya sono stati quelli a carico del cuore, dei reni, delle ossa e dei muscoli.[114,115] quindi nelle donne in terapia con Fingolimod è controindicata la gravidanza. Essendo il fingolimod presente anche nel latte materno, le donne che assumono tale farmaco non possono allattare.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nel paziente pediatrico è simile a quello degli adulti, pertanto le avvertenze e le precauzioni sono le stesse, in particolare quando fingolimod è prescritto al paziente pediatrico si deve considerare che: al momento della prima somministrazione devono essere adottate le stesse precauzioni per l'adulto e le stesse precauzioni previste per la prima somministrazione sono raccomandate anche quando si passa a dosaggi superiori. Sono stati riportati casi di crisi convulsive, ansia e depressione, raramente rialzi di bilirubina lievi. Si raccomanda ai pazienti pediatrici di completare tutte le immunizzazioni come da linee guida prima di iniziare la terapia con fingolimod.

Gli operatori sanitari devono essere sensibili ad accogliere il processo di adattamento alla malattia dei bambini o ragazzi con SM, dei loro genitori e fratelli, avendo cura di monitorare l'impatto che la patologia ha sulla famiglia.

I pazienti pediatrici possono essere più resilienti nell'accettare la diagnosi, ma incontrare più difficoltà nella pianificazione del futuro, condizione opposta invece si ritrova nei genitori. Tale situazione deve essere presa in considerazione dall'infermiere che ha in carico la gestione assistenziale del bambino/adolescente e della famiglia del bambino o ragazzo permettendo di affrontare nel modo più sereno possibile il fatto di avere una malattia cronica.

SIPONIMOD (Mayzent)

Il Siponimod appartiene alla classe dei modulatori selettivi dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR), recettore presente sulla superficie dei linfociti; il legame con questi impedisce ai linfociti di uscire dai linfonodi: il risultato finale sarà una diminuzione dei linfociti circolanti e una diminuzione quindi di quelli che dovrebbero raggiungere il sistema nervoso centrale per aggredirlo. [116]

Mayzent è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria.

Per questo farmaco esiste un periodo iniziale di cosiddetta titolazione, che prevede dei dosaggi ad aumentare secondo il seguente schema.

- **Giorno 1 (titolazione)**

Titolazione dose: 0,25 mg

Regime titolazione: 1 x 0,25 mg

- **Giorno 2 (titolazione)**

Titolazione dose: 0,25 mg

Regime titolazione: 1 x 0,25 mg

- **Giorno 3 (titolazione)**

Titolazione dose: 0,5 mg

Regime titolazione: 2 x 0,25 mg

- **Giorno 4 (titolazione)**

Titolazione dose: 0,75 mg

Regime titolazione: 3 x 0,25 mg

- **Giorno 5 (titolazione)**

Titolazione dose: 1,25 mg

Regime titolazione: 5 x 0,25 mg

- **Giorno 6 (mantenimento)**

Titolazione dose: 2 mg

Regime titolazione: 1 x 2 mg

Se una dose di titolazione viene dimenticata per un giorno, il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.

Se una dose viene dimenticata dopo i sei giorni, la dose prescritta deve essere assunta alla successiva scadenza prevista e la dose successiva non deve essere raddoppiata.

Se il trattamento di mantenimento è interrotto per la mancata assunzione di 4 o più dosi giornaliere consecutive, la terapia deve essere iniziata nuovamente con una nuova confezione di titolazione.

Dopo l'interruzione della terapia, il Siponimod rimane nel sangue fino a 10 giorni. L'inizio di altre terapie durante tale intervallo di tempo comporta un'esposizione concomitante a Siponimod.

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg, assunta una volta al giorno (quattro compresse da 0,25 mg). Prima di iniziare il trattamento con Siponimod, i pazienti devono essere sottoposti a genotipizzazione del CYP2C9 per determinare lo stato di metabolizzatore per il CYP2C9. I pazienti omozigoti per CYP2C9*3 (genotipo CYP2C9*3*3: circa da 0,3 a 0,4% della popolazione) non devono essere trattati con Siponimod.

La dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg al giorno nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% della popolazione) e nei pazienti con un genotipo *1*3 (9-12% della popolazione) per evitare un'aumentata esposizione a Siponimod.

Effetti collaterali

Le più comuni reazioni avverse al farmaco sono cefalea (15%) e ipertensione (12,6%).

Dagli studi su animali il Siponimod non sembra avere effetti sulla fertilità, mentre ha riportato effetti teratogeni. È controindicato anche l'allattamento nelle pazienti in terapia con Siponimod.

Educazione infermieristica

Essendo un farmaco ad uso orale, deve essere compresa dal paziente la modalità di assunzione dello stesso e la sua titolazione durante la prima settimana, per questo motivo durante le prime fasi del trattamento il paziente può essere gestito e guidato dal personale infermieristico.

Inoltre, è necessario un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con Siponimod, dopo di che l'inizio del trattamento deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace. L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento con Siponimod e nelle 4 settimane successive all'interruzione del trattamento. Le vaccinazioni possono risultare meno efficaci se somministrate durante il trattamento con Siponimod. Si raccomanda l'interruzione del trattamento 1 settimana prima della vaccinazione pianificata e fino a 4 settimane dopo la vaccinazione. [111,118]. Ruolo fondamentale dell'infermiere è quello di programmare il calendario vaccinale dei pazienti.

3.2.TERAPIA INIETTIVA:

INTERFERONE BETA -1 A (IFNB)

Questo farmaco influenza i processi immunitari agendo da immunomodulatore; in particolare agisce sui linfociti T inibendone la migrazione, l'attivazione e riducendo la produzione di citochine.

Meccanismo d' azione

L'INFB esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici e marcatori indotti dall'interferone. Questi includono MHC di Classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la β 2 microglobulina e la neopterinina

In commercio esistono due farmaci a base di IFNB e sono: il REBIF e l'AVONEX.

REBIF (interferone beta-1a) 22/44 mcg soluzione iniettabile [126]

Rebif è indicato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente. Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni.

Studi clinici

Gli studi sull' efficacia di Rebif sono stati approvati nei dosaggi compresi tra 22 e 44 mcg (3-12 milioni di unità) somministrati per via sottocutanea tre volte alla settimana.

È stato dimostrato che REBIF 44 mcg riduce l'incidenza e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con un punteggio EDSS tra 0 e 5 all' ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità (incremento di almeno 1 punto della scala EDSS dopo tre mesi) si è ridotta del 39% nel placebo, del 30% utilizzando 22 mcg di REBIF. Nel corso di quattro anni la riduzione del livello di esacerbazioni è calato in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 mcg e del 29% in pz trattati con Rebif 44 mcg rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con SM primaria progressiva quindi non deve essere utilizzato in questa categoria di pazienti.

Fasi di trattamento

Rebif viene somministrato tramite iniezione sottocutanea, prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi similinfluenzali associati alla somministrazione del farmaco

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico. Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, la dose va aumentata gradualmente, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse. La confezione di inizio trattamento di Rebif corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento. Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

La tecnica di iniezione deve essere eseguita in maniera asettica ed il farmaco estratto dal frigorifero almeno 30 minuti prima della somministrazione; ciò permette di ridurre gli effetti collaterali locali del farmaco.

L' iniezione sottocutanea garantisce un assorbimento lento e progressivo del farmaco.

Le sedi di iniezione sono:

- tricipite posteriore

- regione anteriore dell'addome (tra arcata costale e cresta iliaca anteriore superiore ad eccezione della zona periombelicale)
- regione anterolaterale della coscia
- regione glutea

Il paziente deve essere monitorato per almeno 30 min dopo la prima somministrazione del farmaco per evitare eventuali reazioni generalizzate.

Educazione infermieristica

La somministrazione di Rebif deve essere effettuata, durante la settimana, negli stessi giorni e negli stessi orari. Le iniezioni devono avvenire ad una distanza di 48 h l'una dall'altra e nel caso in cui l'utente dimentichi una somministrazione non deve mai assumere una dose doppia di farmaco. Il farmaco deve essere conservato ad una temperatura tra i 2 e gli 8 °C, nell'imballaggio originale in modo tale da proteggere dalla luce; il dispositivo auto iniettore REFIB SMART essendo multidose, va conservato nella scatola di deposito del dispositivo. Rebif può essere conservato a temperature inferiori a 25 °C per un massimo di 14 giorni e successivamente deve essere riposto nuovamente in frigorifero.

Il paziente deve essere educato alla corretta tecnica di esecuzione iniettiva che prevede il lavaggio delle mani, la scelta della sede appropriata di iniezione, il controllo del farmaco che deve essere di aspetto limpido, l'esplorazione e palpazione dell'area interessata per escludere arrossamenti, escoriazioni, edemi, cicatrici, la detersione della zona prescelta, il sollevamento di una plica cutanea per garantire l'isolamento del tessuto sottocutaneo dal muscolo, l'introduzione dell'ago con angolature 45-90 ° rispetto al piano cutaneo ed educare sull'importanza della variazione del sito iniettivo affinché non si incorra alla comparsa di reazioni cutanee locali.

Effetti collaterali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale. Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Sono stati riferiti casi di Microangiopatia Trombotica (TMA), che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS),

compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicidarie. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicidarie.

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci antiepilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli antiepilettici.

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, scompenso cardiaco congestizio o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a.

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif. Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere educati all' utilizzo di tecniche di iniezione asettiche, e nel variare il sito di iniezione ad ogni dose. Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione. Se si verifica un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Inoltre, è di fondamentale importanza tenere sotto stretto controllo l'attività cardiaca, epatica e tiroidea.

Il Rebif è controindicato nelle persone con:

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti costituenti il farmaco.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide

Gravidanza e allattamento

L'utilizzo di Rebif in gravidanza è approfondito da un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze) derivanti da registri e dall'esperienza post-marketing in cui non si è evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata. Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali, esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza. Anche riguardo all'allattamento le informazioni a disposizione sono limitate, anche se non si prevedono effetti nocivi all'allattamento. Per quanto riguarda la fertilità non ci sono studi a riguardo.

AVONEX [126 ; 152; 153; 154; 155]

Avonex è indicato per il trattamento di pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante. Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.

Studi clinici

Gli studi clinici condotti su questo farmaco hanno dimostrato l'efficacia di Avonex nella riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali rispetto al placebo, della riduzione della progressione della disabilità e delle ricadute.

Fasi di trattamento

La dose raccomandata per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 microgrammi (0,5 ml di soluzione) negli adulti, somministrati tramite iniezione intramuscolare una volta alla settimana.

Per aiutare i pazienti a ridurre l'incidenza e la severità dei sintomi simil-influenzali, all'inizio della terapia può essere effettuata la titolazione. La titolazione può essere ottenuta, con la siringa preriempita, iniziando la terapia con incrementi settimanali di $\frac{1}{4}$ di dose fino a raggiungere la dose intera entro la quarta settimana.

Per quanto riguarda la posologia negli adolescenti e nei bambini non ci sono studi sufficienti che indichino la corretta posologia.

La tecnica di iniezione deve essere eseguita in maniera asettica. Il farmaco deve essere estratto da frigorifero almeno 30 minuti prima della somministrazione.

La preparazione della siringa richiede la rimozione del tappo bianco che deve essere piegato ad angolo retto e il successivo raccordo dell'ago mediante avvvitamento.

Per una migliore maneggevolezza e controllo durante l'iniezione si può utilizzare il dispositivo AvoClip II.

Le sedi d'iniezione sono: il muscolo deltoide, muscolo gluteo, muscolo quadricipite femorale (vasto laterale)

Il sito dell'iniezione intramuscolare deve essere cambiato ogni settimana. Il medico può prescrivere un ago 25 gauge da 25 mm per i pazienti nei quali risulti appropriato l'uso di questo ago per la somministrazione di un'iniezione intramuscolare. Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo due anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine deve essere presa su base individuale dal medico curante.

Dopo la prima somministrazione il paziente deve essere monitorato per almeno 30 min per evidenziare eventuali reazioni generali.

Avonex è controindicato nei pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti e nei pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria in atto.

AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva.

Educazione infermieristica

È consigliabile mantenere lo stesso giorno ed orario di somministrazione di Avonex. Nel caso di dimenticanza, l'utente dovrà procedere alla somministrazione appena si ricorda. Ciò comporta lo slittamento del giorno di riferimento per le somministrazioni successive (settimanali).

La conservazione deve avvenire ad una temperatura tra i 2 e gli 8 °C in frigorifero nell'imballaggio originale per ripararlo dalla luce. Può essere conservato a temperatura ambiente per non più di una settimana.

Controllare prima della somministrazione la limpidezza della soluzione da iniettare.

Il paziente deve essere istruito sulla corretta tecnica di esecuzione che prevede il lavaggio delle mani; scelta della sede di iniezione (che deve essere ruotata frequentemente e scrupolosamente per evitare della comparsa delle reazioni cutanee locali); controllo del farmaco; esplorazione dell'area interessata per escludere arrossamenti, escoriazioni, edemi, cicatrici ecc.; introduzione perpendicolare dell'ago.

Istruire sull'utilizzo di lidocaina / prilocaina in crema per ridurre il dolore nel sito d'iniezione.

Educare il paziente all' iniezione la sera prima di coricarsi in modo tale che l'eventuale insorgenza di sindrome simil-influenzale non infici le attività quotidiane.

Effetti collaterali

L'incidenza più elevata di reazioni avverse associate con la terapia con AVONEX è correlata ai sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali più comunemente riportati sono dolori muscolari, febbre, brividi, sudorazione, astenia, mal di testa e nausea. Per contrastare tale sintomatologia è consigliabile far assumere al paziente paracetamolo 500-1000 mg o ibuprofene 400mg prima della somministrazione e dopo 6-12 ore.

Inoltre, in qualsiasi momento del trattamento possono insorgere episodi transitori di ipertonia e/o severa debolezza muscolare che impediscono movimenti volontari. Questi episodi sono di durata limitata, temporalmente correlati alle iniezioni e possono ripresentarsi dopo successive iniezioni.

Gravidanza e allattamento

Un ampio numero di dati (oltre 1.000 esiti di gravidanza) dai registri e dall'esperienza post-marketing non indica alcun aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo esposizione all'interferone beta pre-concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Il rischio di aborti spontanei in donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere adeguatamente valutato sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Quindi se clinicamente necessario, l'uso di Avonex durante la gravidanza può essere preso in considerazione.

Avonex può essere usato nel periodo dell'allattamento.

Per quanto riguarda la fertilità femminile sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio, mentre per quanto riguarda la fertilità maschile non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a.

INTERFERONE BETA- 1 B (Betaferon, Extavia) [126; 156; 157; 158; 159; 160]

L'Interferone beta-1b agisce da immunomodulante ed è utilizzato nel trattamento della sclerosi multipla anche secondariamente progressiva.

Indicazioni

È indicato per il trattamento di:

- pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita.
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni.

- pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.

Meccanismo d'azione

È stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede proprietà sia antivirali sia immunomodulanti. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella sclerosi multipla non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico.

Studi clinici

È stato condotto uno studio clinico controllato sull'uso dell'Interferone beta-1b in pazienti con Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente e autonomia deambulatoria (EDSS da 0 a 0.5). I pazienti trattati con Interferone beta-1b hanno presentato una riduzione del 30% della frequenza e della gravità di recidive cliniche ed un prolungamento dell'intervallo libero da recidive.

Un altro studio è stato condotto su pazienti con SM secondaria progressiva con EDSS basale da 3 a 6.5. Tale studio ha coinvolto 1657 pazienti, dimostrando che nei pazienti trattati con Interferone beta-1b vi è un ritardo statisticamente significativo nel tempo della progressione della disabilità ed una riduzione della frequenza del 30% delle esacerbazioni.

Nella popolazione pediatrica non sono stati condotti studi clinici specifici o studi di farmacocinetica su bambini e adolescenti. Tuttavia, i limitati dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti dai 12 ai 16 anni d'età che hanno assunto

Betaferon alla dose di 8,0 milioni di UI per via sottocutanea a giorni alterni sia simile a quello osservato negli adulti. Non ci sono informazioni sull'uso di Betaferon nei bambini al di sotto di 12 anni d'età.

Fasi trattamento

Negli adulti la dose raccomandata di Betaferon è di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita, da iniettare sottocute a giorni alterni.

La confezione è costituita da 15 flaconi con soluto e 15 siringhe pre-riempite con solvente. Per la ricostituzione del farmaco, iniettare 1,2 ml di solvente nel flaconcino di soluto lasciando disciogliere completamente il soluto senza agitare. Dopo la ricostituzione aspirare 1,0 ml di farmaco con la siringa per la somministrazione. Il farmaco deve essere incolore fino a giallo chiaro e da leggermente opalescente ad opalescente.

Le sedi di iniezione sono: la regione tricipitale posteriore, la regione anteriore dell'addome, la regione antero laterale della coscia e la regione glutea.

Per ridurre gli effetti indesiderati viene effettuata la titolazione del farmaco.

Per il periodo di titolazione è disponibile una confezione per titolazione composta di quattro confezioni triple, contenente il necessario per le prime 12 iniezioni.

La titolazione segue il seguente schema:

Giorno di trattamento	Dose	Volume
1, 3, 5	62,5 microgrammi	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammi	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammi	0,75 ml
19, 21, 23	250 microgrammi	1,0 ml

N.B. Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa.

Il paziente deve essere monitorato per almeno 30 minuti dopo la prima somministrazione.

Educazione sanitaria

È consigliabile mantenere lo stesso giorno ed orario di somministrazione dell'Interferone beta-1b. Nel caso di dimenticanza, l'utente dovrà procedere alla somministrazione appena si ricorda. Ciò comporta lo slittamento del giorno di riferimento per le somministrazioni successive.

La conservazione deve avvenire ad una temperatura non superiore ai 25° C, nell'imballaggio originale per ripararlo dalla luce. Dopo la ricostituzione va utilizzato subito. È possibile utilizzarlo entro le 3 ore successive alla ricostituzione se conservato ad una temperatura fra i 2 e gli 8° C.

Controllare prima della somministrazione la limpidezza della soluzione da iniettare.

Anche per questo farmaco il paziente deve essere istruito sulla corretta tecnica di esecuzione che prevede il lavaggio delle mani; scelta della sede di iniezione (che deve essere ruotata frequentemente e scrupolosamente per evitare della comparsa delle reazioni cutanee locali); controllo del farmaco; esplorazione dell'area interessata per escludere arrossamenti, escoriazioni, edemi, cicatrici ecc..; introduzione dell'ago per cm 1-1,5 con angolatura da 45 a 90° C.

Istruire sull'utilizzo di lidocaina / prilocaina in crema per ridurre il dolore nel sito d'iniezione.

Educare il paziente all'iniezione la sera prima di coricarsi in modo tale che l'eventuale insorgenza di sindrome simil-influenzale non infici le attività quotidiane.

Per ridurre gli effetti della sindrome simil-influenzale inoltre è consigliabile assumere una compressa di paracetamolo 500-1000 mg o ibuprofene 400 mg prima della somministrazione del farmaco ed eventualmente dopo 6-12 ore.

Occorre spiegare al paziente di riferire tempestivamente la comparsa di disturbi psichiatrici con particolare attenzione alla depressione e all'insonnia.

Effetti collaterali

Le reazioni avverse compaiono principalmente all'inizio del trattamento, ma generalmente diminuiscono con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza comprendono un complesso sintomatologico simil-influenzale (febbre, brividi, artralgia, malessere generale, sudorazione, cefalea o mialgia) e reazioni a livello della sede d'iniezione, principalmente dovuti agli effetti farmacologici

del medicinale. Dopo somministrazione di Interferone beta-1b si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Eritema, gonfiore, alterazioni del colorito della cute, infiammazione, dolore, ipersensibilità, necrosi e reazioni aspecifiche sono state associate significativamente al trattamento con 250 microgrammi (8,0 milioni di UI).

Gravidanza e allattamento

Non sono indicate anomalie fetali nelle donne esposte al farmaco prima del concepimento e nel primo trimestre. Negli studi su animali si è osservato un lieve aumento di aborti, condizione non adeguatamente studiata negli esseri umani. Comunque, dai dati a disposizione, in casi selezionati è possibile prendere in considerazione una gravidanza durante il periodo di trattamento.

Betaferon può essere usato durante l'allattamento.

GLATIRAMER ACETATO (Copaxone 20 e 40, Copemyl, Copemyli) [126; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168]

Il glatiramer acetato è costituito da quattro amminoacidi somigliante alla proteina basica della mielina, entrando di fatto in competizione, deviando la risposta immunitaria diretta alle strutture appartenenti l'organismo.

Indicazioni

Il glatiramer acetato è indicato per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla, mentre non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia, si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM. Questa ipotesi è stata supportata dai risultati di studi condotti per approfondire le conoscenze riguardanti la patogenesi dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE). Studi condotti negli animali e su pazienti affetti da SM indicano che,

in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T suppressor specifici del glatiramer acetato.

Studi clinici

Gli studi clinici condotti su pazienti affetti da SM recidivante-remittente con punteggio EDSS inferiore o uguale a 5.0, presentanti 2 o più recidive nei due anni precedenti l'entrata nello studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, hanno dimostrato una riduzione del 29% della frequenza degli attacchi clinici rispetto al placebo, una riduzione significativa nella progressione della patologia, una riduzione del 35% del numero totale di lesioni intensificate alla RM.

La sicurezza e l'efficacia di glatiramer acetato nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Tuttavia, gli scarsi dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza in adolescenti da 12 a 18 anni che ricevono 20 mg di glatiramer acetato al giorno sottocute sia simile a quello osservato negli adulti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso in bambini sotto i 12 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Fasi di trattamento

La posologia raccomandata negli adulti è di 20 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato come iniezione sottocutanea una volta al giorno. In alternativa esiste la forma farmaceutica da 40 mg (Copemyli o Copaxone-40) somministrata sottocute ogni 48 ore. L'iniezione sottocute ha lo scopo di garantire un assorbimento lento e progressivo del farmaco. Le sedi d'iniezione sono: regione latero-posteriore deltoidea; regione anteriore dell'addome; regione antero-laterale della coscia e regione glutea. Molto importante è il controllo della limpidezza del farmaco e l'esplorazione dell'area interessata che deve essere palpata per escludere arrossamenti, escoriazioni, edemi, cicatrici e qualsiasi altra alterazione cutanea. Il paziente deve essere monitorato per almeno 30 minuti dopo la prima somministrazione.

Educazione infermieristica

Come tutte le terapie assunte a domicilio dal paziente è indispensabile l'educazione alla terapia, in modo tale da ottenere una compliance appropriata ed i relativi risultati in linea con le previsioni.

Il paziente deve essere istruito sul fatto che le siringhe sono pre-riempite pronte all'uso, la tecnica di iniezione deve essere eseguita in maniera asettica, il farmaco estratto dal frigorifero almeno 30 minuti prima della somministrazione in modo tale che la soluzione possa raggiungere la temperatura ambientale riducendo gli effetti collaterali locali, è consigliabile assumere il farmaco allo stesso orario ad una distanza di 24 o 48 ore in base alla formulazione farmaceutica. Se il paziente ha difficoltà nella somministrazione ci sono auto-iniettori compatibili forniti dalla casa farmaceutica. Occorre educare sull'importanza della rotazione del sito di puntura in modo da prevenire reazioni avverse locali e gli atteggiamenti appropriati per gestire in sicurezza la ben nota reazione sistemica immediata post-iniezione, caratterizzata da flushing a livello viso e torace, palpitazioni e tachicardia che si manifesta in circa il 10% dei pazienti in maniera occasionale e si autolimita.

Per una corretta conservazione il farmaco deve essere stoccato ad una temperatura tra i 2 e gli 8° C nell'imballaggio originale per proteggerlo dalla luce.

Può essere conservato a temperature inferiori a 25 °C una sola volta fino ad un massimo di 30 giorni.

Molto importante è anche l'educazione alla corretta tecnica di esecuzione dell'iniezione da parte del personale infermieristico, ciò prevede il lavaggio delle mani, la scelta della sede dell'iniezione appropriata, controllo della limpidezza del farmaco, sollevamento della plica cutanea, introduzione dell'ago per 1-1,5 cm con angolatura da 45-90 °.

Nella donna in età fertile consigliare l'utilizzo di metodi contraccettivi in quanto la terapia è controindicata in gravidanza ed allattamento.

Effetti collaterali

In tutti gli studi clinici le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato. Le reazioni nella sede di iniezione segnalate più di

frequente sono: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità e rari casi di lipoatrofia e di necrosi cutanea.

Sono state descritte anche reazione immediata post iniezione, reazioni associate ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia. Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Sono comunque reazioni autolimitanti.

Il glatiramer acetato può essere definito un farmaco sicuro a lungo termine, che non necessita di monitoraggi laboratoristici durante il trattamento.

Gravidanza e allattamento

Studi su animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva. I dati attuali sulle donne in gravidanza indicano che Copaxone non causa malformazioni o tossicità fetale /neonatale. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Copaxone durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi il rischio per il feto. Anche nell' allattamento non è noto se glatiramer acetato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti non sono stati osservati effetti significativi sulla prole, ad eccezione di una lieve riduzione degli aumenti di peso corporeo nella progenie delle madri trattate durante la gravidanza e durante l'allattamento. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso, perciò è necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Copaxone tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

PEGINTERFERONE BETA – 1 A (plegridy) [126; 169]

Esistono in commercio diverse formulazioni:

- Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
- Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
- Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
- Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
- Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
- Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Il peginterferone beta-1a appartiene alla categoria terapeutica dei farmaci antineoplastici, immunomodulanti e immunostimolatori ed è ottenuto mediante modifica dell'interferone beta-1a utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Indicazioni

È indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente.

Meccanismo d'azione

Peginterferone beta-1a si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che possono essere mediati da peginterferone beta-1a comprendono la up-regolazione delle citochine antinfiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica; possono essere tuttavia coinvolti meccanismi addizionali. Non è noto se il meccanismo d'azione di peginterferone beta-1a nella sclerosi multipla sia mediato dallo stesso percorso degli effetti biologici descritti sopra, perché la fisiopatologia della SM è compresa solo parzialmente.

Studi clinici

Lo studio che ha valutato l'efficacia e la sicurezza è lo studio ADVANCE, è uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di due anni condotto su pazienti con SM recidivante-remittente.

I risultati hanno dimostrato come il peginterferone beta-1a 125 microgrammi somministrato ogni 2 settimane riduce il tasso annualizzato di recidiva del 36%, il rischio di progressione della disabilità a 24 settimane del 54%, il numero di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi del 67%.

I pazienti sottoposti a trattamento con una somministrazione ogni due settimane hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative rispetto ad i pazienti sottoposti a trattamento ogni quattro settimane.

Fasi trattamento

Plegridy può essere somministrato per via sottocutanea usando una penna monouso preriempita.

La dose raccomandata di Plegridy è di 125 microgrammi iniettati per via sottocutanea ogni 2 settimane (14 giorni). Iniezione che deve essere praticata sempre nello stesso giorno alla stessa ora.

L'iniezione può essere effettuata: nella regione antero-laterale, nella regione tra arcata costale e cresta iliaca, ad eccezione della zona periombelicale e nella regione del tricipite posteriore, rispettando scrupolosamente la rotazione dei siti di iniezione.

Per ridurre i sintomi simil-influenzali è raccomandata la titolazione con inizio del trattamento sottocute con 63 microgrammi alla dose 1 (giorno 0), aumentando a 94 microgrammi alla dose 2 (giorno 14), raggiungendo la dose piena di 125 microgrammi alla dose 3 (giorno 28) e continuando successivamente con la dose piena (125 microgrammi) ogni 2 settimane (14 giorni).

Educazione infermieristica

Essendo una terapia che il paziente si autosomministra a domicilio è di vitale importanza fornire ai pazienti gli strumenti conoscitivi per permettergli di attuare la terapia in sicurezza, minimizzando gli effetti collaterali.

È oramai scientificamente provato che un'educazione appropriata aumenta l'aderenza alla terapia, permette un miglior raggiungimento dei risultati attesi e riduce sensibilmente la progressione della patologia, con evidente impatto positivo sulla qualità di vita del paziente.

Il paziente dovrà togliere dal frigorifero il farmaco almeno 30 minuti prima l'esecuzione in modo tale che la soluzione raggiunga la temperatura ambientale, tale processo non deve essere velocizzato in alcun modo. Questa accortezza ha come obiettivo quello di ridurre gli effetti locali. Prima di ogni somministrazione il paziente deve visionare la soluzione che deve apparire limpida ed incolore.

Il sito di iniezione deve essere ben selezionato e privo di segni di flogosi o alterazioni strutturali, dopo aver provveduto all'ispezione del sito di iniezione sarà possibile effettuare l'antisepsi della cute. Dopodiché si procede con l'iniezione posizionando la

penna a 90° in modo tale che le linee verdi apposte sul dosatore siano visibili durante l'iniezione.

Dopo aver premuto la penna, seguirà un click sonoro che indica l'inizio dell'iniezione, il termine del segnale sonoro indica la fine dell'iniezione confermata anche dal segnale di spunta che compare sulla penna (tale processo dura mediamente cinque secondi); nel processo di iniezione il paziente deve premere saldamente la penna senza muoversi.

Dopo l'iniezione tamponare con garza sterile per qualche secondo e controllare l'effettivo svuotamento del dosatore.

In caso di dimenticanza nella somministrazione di una dose essa deve essere somministrata il più presto possibile e se mancano 7 o più giorni alla dose successiva prevista il trattamento potrà continuare come da programma, se invece mancano meno di 7 giorni il paziente dovrà iniziare un nuovo schema posologico.

Educare il paziente anche riguardo l'importanza nel sottoporsi periodicamente a controlli ematici per il monitoraggio di emocromo completo, funzionalità renale, funzionalità epatica e funzionalità tiroidea.

Molto importante è anche educare il paziente a saper riconoscere i primi segni di patologia depressiva spesso associata alla SM e all'uso di Interferone.

È consigliabile alle donne in età fertile di adottare metodi contraccettivi adeguati.

Il paziente deve essere informato su quelli che sono gli effetti collaterali e le tecniche per ridurre tali disagi, come l'importanza nel ruotare il sito di iniezione per ridurre gli effetti collaterali locali, o l'assunzione di una compressa di paracetamolo da 500-1000 mg o ibuprofene 400 mg 30 minuti prima della somministrazione del farmaco e dopo 6-12 ore la somministrazione per ridurre la sindrome simil-influenzale. Anche l'effettuazione dell'iniezione la sera prima di coricarsi è consigliata in modo che la sindrome simil-influenzale non infici sulle attività di vita quotidiana.

Per quanto riguarda la conservazione del farmaco esso deve essere conservato ad una temperatura tra i 2 e gli 8°C. Può essere conservato a temperatura inferiore ai 25° C per un massimo di 30 giorni, al riparo dalla luce.

Effetti collaterali

Le reazioni avverse al medicinale più comuni sono: eritema in sede di iniezione, malattia simil-influenzale, piressia, cefalea, mialgia, brividi, dolore in sede di iniezione, astenia, prurito in sede di iniezione e artralgia.

Altri effetti collaterali possono essere astenia, alterazioni delle transaminasi, disturbi ematologici, reazioni di ipersensibilità, angioedema o orticaria, depressione o ideazione suicidaria

Il Peginterferone beta-1a è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o al peginterferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti, e nei pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria.

Gravidanza e allattamento

La durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso di interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente è stato interrotto quando la gravidanza è stata individuata e/o confermata. L'esperienza sull'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre è molto limitata. Sulla base dei dati sugli animali esiste un rischio potenzialmente aumentato di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei in donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere adeguatamente valutato sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio. Se clinicamente necessario, l'uso di peginterferone beta-1a durante la gravidanza può essere preso in considerazione. Per quanto riguarda l'allattamento non è noto se il peginterferone beta-1a sia escreto nel latte materno. Limitate informazioni disponibili relative al passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, unitamente alle caratteristiche chimico fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno.

Non sono presenti dati sufficienti sugli effetti che Plegridy può avere sulla fertilità sia maschile che femminile.

3.3.TERAPIA INFUSIONALE:

ALEMTUZUMAB (lemtrada) [126, 121, 140, 141]

È un anticorpo monoclonale umanizzato ad azione immunosoppressiva selettiva.

Indicazioni terapeutiche

Alemtuzumab è indicato per pazienti adulti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente con malattia attiva. Non è raccomandato in pazienti con malattia inattiva ed in quelli stabili con terapia corrente.

Meccanismo d'azione

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale che si lega in modo selettivo alla proteina CD52, presente in grandi quantità sulla superficie delle cellule T e B e in misura minore su altre cellule. Il trattamento determina la deplezione delle cellule T e B circolanti, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della sclerosi multipla. Alla deplezione segue un ripopolamento, che ha tempi differenti per le diverse popolazioni linfocitarie (più veloce per i B e più lento per i T); la sua azione sulla SM è quindi riferibile non solo alla distruzione dei linfociti T e B, ma anche alla modalità con cui avviene la ripopolazione. Alemtuzumab esercita un impatto minimo sulle altre cellule immunitarie, garantendo la protezione dell'immunità innata.

Studi clinici

L'Alemtuzumab è stato valutato da tre studi clinici randomizzati, in cieco in pazienti con Sclerosi Multipla recidivante- remittente.

Lo studio CARE-MS I (CAMMS323), della durata di 2 anni, si è svolto in pazienti naive ed ha coinvolto 376 pazienti che hanno ricevuto Alemtuzumab 12 mg/die infusione endovenosa mentre 187 sono stati trattati con Interferone beta-1a 44 mcg sottocute. Lo studio ha dimostrato che l'infusione di 12 mg/die di Alemtuzumab per due cicli di trattamento diminuisce significativamente il numero di pazienti con recidive gravi rispetto al trattamento con Interferone beta-1a.

Lo studio CARE-MS II (CAMMS32400507) si è svolto su pazienti già in terapia con Interferone beta-1a oppure Glatiramer acetato ed erano incorsi in almeno una recidiva

dopo almeno sei mesi di trattamento; lo studio è stato della durata di due anni, ha coinvolto 426 pazienti che hanno assunto Alemtuzumab 12mg/die infusione endovenosa e 202 pazienti ai quali è stato somministrato Interferone beta-1a.

I risultati hanno dimostrato una riduzione del tasso annualizzato di recidiva nei pazienti trattati con Alemtuzumab.

Lo studio CAMMS223 si è svolto su pazienti naive, della durata di cinque anni, mostrando che in quasi i due terzi dei pazienti non si è avuta malattia clinicamente attiva fino a 4 anni dopo l'ultima infusione, anche rispetto alla terapia standard (Interferone beta-1a 44 microgrammi SC).

Fasi del trattamento:

L'Alemtuzumab 12mg/die ha una particolare metodologia di somministrazione. L'infusione viene effettuata giornalmente per cinque giorni consecutivi (dose totale di 60 mg) ed allo scadere dei 12 mesi effettuano ulteriori tre giorni di terapia infusiva con 12 mg di farmaco (dose totale 36 mg).

Pre infusione:

- Verificare che il paziente sia in possesso di: Screening per TBC, markers epatite, HIV, emocromo con sottopopolazioni linfocitarie, creatinina, funzionalità tiroidea, esame urine e test di gravidanza per le donne.
- Controllare che le vaccinazioni siano state eseguite e completate almeno sei mesi prima e valutare mediante test di laboratorio lo stato di immunizzazione
- Informare il paziente e caregiver degli eventuali eventi avversi associati alla terapia
- consigliare alle donne in età fertile un efficace contraccettivo
- il paziente deve essere invitato ad effettuare una dieta iposodica ed ipoglicidica in modo da evitare l'ipertensione e l'innalzamento della glicemia favorita dalla terapia cortisonica che effettuerà nei primi tre giorni di terapia.
- il paziente deve eseguire una profilassi orale per le infezioni erpetiche già dal primo giorno di trattamento di ogni ciclo e continuarla per almeno un mese.
- rilevare ed annotare in cartella infermieristica i parametri vitali
- valutare lo stato della cute e la presenza di eventuali segni precedenti l'infusione.

Durante l'infusione l'infermiere deve:

- annotare l'ora di inizio della terapia
- diluire Alemtuzumab appena prima la somministrazione (tempo massimo in cui il farmaco può trovarsi in soluzione è di otto ore)
- invitare il paziente a far presente ogni minima variazione del suo stato (difficoltà respiratorie, diaforesi, vertigini)
- somministrare un'ora prima dell'infusione con Alemtuzumab, 1 g di metilprednisolone ev per i primi tre giorni di terapia
- diluire Alemtuzumab in 100 ml di soluzione fisiologica. L'infusione deve andare alla velocità di 25ml\h quindi durare almeno 4 ore. (si raccomanda l'infusione mediante pompa di infusione)
- Se si dovessero presentare sintomi riconducibili a reazioni avverse all'infusione stoppare l'infusione, allertare il medico e procedere con il rilevamento dei parametri vitali. Sarà il medico a valutare in base alla condizione clinica del paziente se rallentare l'infusione (e farla durare un massimo di otto ore), trattarla con farmaci sintomatici oppure nei casi più gravi sospendere l'infusione.
- alcune reazioni cutanee orticarioidi possono essere anche intense ma solitamente non gravi, non devono essere scambiate per anafilassi.
- Il paziente deve essere sotto stretta sorveglianza durante l'infusione

Nel post- infusione:

- la sorveglianza del paziente deve continuare per due ore dopo la fine del trattamento
- considerare che il rilascio di citochine causato dalla lisi dei linfociti può causare una risposta infiammatoria transitoria con sintomi simil-influenzali
- prima della dimissione del paziente informare sui sintomi da gestire a domicilio e quelli che invece richiedono un intervento tempestivo in ambiente ospedaliero.
- informare il paziente sull'importanza di mantenere un'adeguata idratazione

- istruirlo per rilevare precocemente l'eventuale insorgenza di patologie autoimmuni (sanguinamento mucose, comparsa di petecchie, repentine modifiche di peso, ecc.)

Nel follow-up

- monitoraggio biochimico mensile, dall'inizio della terapia fino a 48 mesi dall'ultima infusione (emocromo completo, creatinina, esame urine completo)
- trimestralmente eseguire gli esami per la tiroide

L'educazione infermieristica

Nel trattamento con Alemtuzumab l'infermiere è la figura professionale con le competenze più appropriate per fornire al paziente le informazioni necessarie per affrontare nel modo migliore sia i giorni di terapia sia il monitoraggio post terapeutico.

In modo tale che il paziente avrà un'interazione dinamica nel processo di cura. Ciò favorisce la compliance del paziente e riduce l'ansia che inevitabilmente si genera, permettendo agli operatori sanitari di strutturare una terapia il più possibile personalizzata.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequenti sono costituiti da reazioni da infusione che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dalla stessa e che comprendono: cefalea, eruzione cutanea, febbre, sensazione di malessere, orticaria, prurito, arrossamento del viso e del collo, stanchezza, aumentato rischio di infezioni a carico delle vie aeree, come raffreddore e sinusite, infezioni urinarie come la cistite ed infine una diminuzione dei globuli bianchi (linfociti). Effetti collaterali meno frequenti ma sicuramente di maggiore gravità sono l'aumentato rischio di altre malattie autoimmuni, come la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), la malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM) e patologie autoimmuni a carico della tiroide.

Gravidanza e allattamento

I dati disponibili relativi all'uso del farmaco in donne in gravidanza sono limitati. Il farmaco dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto. È noto che le IgG attraversano la barriera placentare, pertanto anche Alemtuzumab può attraversare la barriera placentare, rappresentando un potenziale rischio per il feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

Non esistono sufficienti studi circa la sicurezza nell'allattamento e sulla sicurezza dell'effetto del farmaco sulla fertilità.

MITROXANTONE (novantrone)

Indicazioni terapeutiche

Indicato nei pazienti ambulatoriali affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.

Somministrazione

Il mitoxantrone deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa e non va miscelato con soluzioni contenenti altri farmaci. In caso di stravasamento della soluzione, sospendere immediatamente la somministrazione ed utilizzare, quale via di introduzione, un'altra vena. Non deve essere mai somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o intrarteriosa. Può accadere un grave danno tissutale locale se vi è uno stravasamento durante la somministrazione.

Il Novantrone concentrato deve essere diluito prima dell'uso, in almeno 50 ml di soluzione iniettabile allo 0.9% di cloruro di sodio o di destrosio al 5% (glucosio) oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4%. Il Mitoxantrone può anche essere iniettato lentamente in infusione endovenosa libera di soluzione isotonica di cloruro di sodio o glucosata al 5% oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4% per un periodo di almeno 5 minuti. Per infusioni brevi il mitoxantrone deve essere diluito in 50-100 ml di

soluzione isotonica di cloruro di sodio o in glucosata 5% oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4%. Novantrone può essere ulteriormente diluito con le stesse soluzioni ed usato immediatamente. La soluzione diluita deve essere introdotta lentamente nella cannula come infusione endovenosa libera con le suddette soluzioni per un periodo non inferiore a 5 minuti. La cannula deve essere inserita preferibilmente in una vena di grandi dimensioni. Se possibile evitare le vene in corrispondenza di articolazioni o in estremità con drenaggio linfatico o venoso compromesso. Il Novantrone non deve essere miscelato con l'eparina nella stessa infusione in quanto può formarsi un precipitato. Poiché non sono disponibili specifici dati di compatibilità, si raccomanda di non miscelare il Novantrone nella stessa infusione con altri farmaci.

Effetti collaterali

I più comuni effetti collaterali sono: nausea, vomito, cefalea, alopecia, disordini mestruali, infezioni delle vie urinarie, mucositi, diarrea e leucopenia. Effetti collaterali più gravi possono essere la cardiotoxicità cumulativa al dosaggio di 120-140 mg/mq, leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica, leucemia acuta, motivi per cui negli ultimi anni l'utilizzo di questo farmaco si è molto ridotto.

Gravidanza e allattamento

Il Novantrone non deve essere somministrato in corso di gravidanza o durante l'allattamento. Il Mitoxantrone è considerato un potenziale teratogeno per gli uomini a causa del suo meccanismo d'azione e degli effetti sullo sviluppo mostrati da composti correlati. Il Mitoxantrone HCl può provocare danno fetale quando somministrato a donne in stato di gravidanza.

OCRELIZUMAB (ocrevus) [126; 142; 143]

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20. Tale recettore è espresso su cellule B ma non sulle cellule staminali o plasmacellule permettendo così di preservare importanti funzioni del sistema immunitario.

Indicazioni terapeutiche

Indicato in pazienti adulti affetti da forme remittenti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche, ed è anche il primo farmaco ad essere indicato per pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

Meccanismo d'azione

Ocrelizumab si lega selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20. Il CD20 è un antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule (permettendo così la conservazione della risposta umorale).

Il legame Ocrelizumab-CD20 determina una deplezione selettiva delle cellule B esprimenti CD20 mediante fagocitosi anticorpo- mediata, citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente, citotossicità complemento-dipendente e apoptosi. Ciò genera una riduzione del danno derivante dagli attacchi alle cellule nervose da parte del sistema immunitario.

Studi clinici

L'efficacia di Ocrelizumab in pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla con evidenza di attività nei due anni precedenti è stata valutata attraverso due studi identici denominati OPERA I ed OPERA II.

OPERA I

È uno studio randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo che ha coinvolto 821 pazienti, dei quali 410 hanno ricevuto Ocrelizumab 600 mg e 411

hanno ricevuto interferone beta-1a 44 mcg SC tre volte alla settimana. Tale studio ha avuto la durata di due anni.

I risultati hanno dimostrato una riduzione del tasso annualizzato di recidiva alla 96 settimana del 46%.

A dodici settimane il 20.7% dei pazienti trattati con Ocrelizumab presentano un miglioramento della disabilità a fronte di 15.6 % dei pazienti trattati con Interferone beta-1a.

Anche i dati ottenuti alla risonanza magnetica evidenziano come il numero totale di lesioni captanti gadolinio pesate in T1 sono state 0.02 nei pazienti trattati con Ocrelizumab rispetto a 0.29 dei pazienti trattati con Interferone beta-1a. Anche il numero totale di nuove aree iperintense nelle scansioni T2 hanno mostrato valori di 0.32 nei pazienti trattati con Ocrelizumab e 1.41 in quelli trattati con Interferone beta-1a.

Lo studio OPERA II è identico allo studio OPERA I ed anche i risultati sono praticamente sovrapponibili.

Lo studio ORATORIO si è incentrato sui pazienti con una SM primariamente progressiva. Tale studio è uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti con SM primariamente progressiva nelle fasi precoci di malattia.

Lo studio ha coinvolto 732 pazienti randomizzati 2:1, di cui 488 hanno ricevuto Ocrelizumab 600 mg ogni 6 mesi. 244 hanno ricevuto placebo.

I risultati hanno mostrato una riduzione della progressione della disabilità a 12 e 24 settimane pari al 24 % e 25 % rispetto al gruppo placebo.

I dati ottenuti alla risonanza magnetica relativi alla variazione percentuale del volume delle lesioni iperintense in T2 fino alla settimana 120 sono stati di -3,4 nei soggetti trattati con Ocrelizumab e 7,4 in quelli trattati con placebo.

Fasi trattamento

La dose iniziale è di 600 mg e viene somministrata mediante due diverse infusioni endovenose da 300 mg a distanza di due settimane, al quale seguiranno singole infusioni da 600 mg ogni sei mesi (minimo 5 mesi). La prima dose successiva da 600 mg deve essere somministrata sei mesi dopo la prima infusione della dose iniziale e se si dimentica un'infusione questa dovrà essere somministrata il prima possibile.

Pre-infusione

-Prima di ogni infusione di Ocrelizumab si deve procedere con la premedicazione allo scopo di ridurre la frequenza e la severità delle reazioni all' infusione (IRR), la premedicazione consiste in: 100 mg di metilprednisolone (o equivalente) EV circa 30 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrelizumab, ed antistaminico circa 30 – 60 minuti prima di ciascuna infusione di Ocrelizumab. Si può anche valutare l'opportunità di somministrare antipiretico circa 30-60 minuti prima l'inizio dell'infusione con Ocrelizumab.

- Accertarsi che il paziente abbia sospeso la terapia antipertensiva da 12 ore se raccomandato dal medico.
- Educare il paziente a comunicare tempestivamente variazioni dello stato di normalità. Ciò permette di identificare tempestivamente eventuali IRR o reazioni allergiche.

Durante l'infusione:

la massima attenzione va posta all' identificazione di segni e sintomi di reazioni infusionali o allergiche.

In base alla gravità delle reazioni infusionali varieranno le azioni volte alla gestione delle stesse.

In caso il paziente incorra in una IRR da lieve a moderata è sufficiente dimezzare la velocità di infusione per almeno 30 minuti; se tale velocità è tollerata, riaumentare la velocità gradualmente. Per le successive infusioni non si attuano modifiche dell'infusione.

Condizione diversa se il paziente incorre in IRR grave (es. dispnea, vampate, febbre, mal di gola): l'infusione va tempestivamente interrotta e somministrato farmaco sintomatico. L'infusione potrà riprendere solo a sintomatologia risolta ed alla metà della velocità iniziale. Per le successive infusioni non si attuano modifiche dell'infusione.

In caso di IRR potenzialmente letali come l'ipersensibilità acuta o la sindrome da distress respiratorio acuto, è necessaria l'interruzione immediata dell'infusione e la somministrazione di trattamento appropriato. In questi pazienti Ocrelizumab deve essere sospeso in modo permanente.

Può risultare molto difficile distinguere un IRR da una reazione allergica acuta di tipo I. Solitamente le reazioni allergiche non si manifestano alla prima infusione. Nelle infusioni

successive le manifestazioni dei sintomi sono più severe. Accertata l'ipersensibilità a Ocrelizumab IgE-mediata il trattamento va sospeso permanentemente.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali caratteristici sono: reazioni all'infusione (IRR Infusion-Related Reaction) di grado lieve-moderato; infezioni delle vie aeree superiori di grado lieve-moderato; prurito, rash cutaneo, orticaria, eritema, vampate, ipotensione, ipressia, affaticamento, cefalea, capogiri, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema faringeo o laringeo, nausea, tachicardia.

Gravidanza e allattamento

Studi sugli animali non indicano effetti teratogeni. I dati relativi all'uso del farmaco in donne in gravidanza sono in numero limitato. Nei lattanti esposti a Ocrelizumab non sono stati raccolti dati sulla conta delle cellule B e non è nota la potenziale durata della deplezione delle cellule B nei lattanti. In neonati nati da madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni transitorie delle cellule B periferiche e linfocitopenia.

Al momento non è noto se i metaboliti di ocrelizumab siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che l'escrezione di ocrelizumab nel latte materno non può essere completamente esclusa. Pertanto, le donne devono essere invitate a interrompere l'allattamento al seno.

Per quanto riguarda la fertilità non sono stati rilevati particolari pericoli.

NATALIZUMAB (tysabri) [126 ; 104; 105; 117]

Il Natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ed ha un'azione immunosoppressiva selettiva, volta ad impedire ai linfociti autoreattivi di aggredire la mielina.

Indicazioni terapeutiche

Il natalizumab è indicato come monoterapia disease-modifying in adulti con sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

-persone con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con le terapie immunomodulanti di prima linea attualmente approvate per la SM RR;

oppure

-persone con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Studi clinici

Negli studi effettuati, il farmaco ha dimostrato di avere una buona efficacia sulle ricadute e sulla progressione della disabilità nelle persone con sclerosi multipla recidivante-remittente (RR).

L'efficacia è stata dimostrata da due studi. Il primo uno studio denominato AFFIRM iniziato nel 2001, è uno studio di fase III in doppio cieco randomizzato, multicentrico, controllato rispetto al placebo, condotto su 942 pazienti in 99 centri in tutto il mondo. I pazienti sono stati divisi in due gruppi e 627 hanno ricevuto una dose di 300 mg di Tysabri ed i restanti 315 una dose placebo ogni quattro settimane. Tale studio ha dimostrato una riduzione della progressione della malattia del 42% in tre mesi e del 68% in due anni.

Il secondo studio denominato studio SENTINEL iniziato nel 2002 ha incluso 1171 pazienti in 124 centri coinvolti in tutto il mondo. In questo studio il Natalizumab è stato associato ad Interferone beta-1a e confrontato con una terapia a base di placebo ed Interferone beta-1a, evidenziando che nel 24% dei casi si è ridotto il rischio di progressione della disabilità nei seguenti tre mesi. Si è osservato anche una riduzione delle ricadute nel 54% dei casi.

Somministrazione

Si somministra per via endovenosa, una volta al mese, obbligatoriamente in ambiente ospedaliero ed in centri autorizzati ed individuati dalle Regioni.

Tali centri devono possedere tutti i requisiti stabiliti dalla legge ed il medico responsabile compilerà la scheda di richiesta del farmaco.

Tysabri 300 mg (flaconcino da 15 ml) deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane. Il farmaco deve essere diluito in 100 ml di cloruro di sodio 0,9% con tecnica asettica e senza agitare la soluzione. Il Tysabri 300mg non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti.

L'infusione deve procedere alla velocità di 2ml/min circa e durante l'infusione controllare periodicamente l'accesso venoso periferico e rilevare i parametri vitali prima e dopo l'infusione.

Si deve valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento nei pazienti che dopo 6 mesi non dimostrano evidenze di benefici terapeutici. Dopo 2 anni, la prosecuzione della terapia deve essere presa in considerazione soltanto dopo una rivalutazione dei possibili benefici e rischi.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequenti sono: al momento dell'infusione o subito dopo la somministrazione possono verificarsi reazioni allergiche, anche gravi (fino al rischio di una vera e propria risposta anafilattica, che, seppur raramente, può risultare mortale). Inoltre, come gran parte dei farmaci "immunologici", è stata riportata una maggiore facilità a sviluppare infezioni, in genere non gravi (soprattutto urinarie e a livello delle prime vie aeree), e la possibilità di alterazione di alcuni parametri ematochimici (in particolare il numero di globuli bianchi, globuli rossi, piastrine, o della funzionalità epatica). Infine, sintomi frequenti, in genere di scarsa importanza clinica, sono cefalea, stanchezza, dolori articolari, vomito, orticaria.

Particolare attenzione va posta a segni e sintomi che potrebbero far intendere l'insorgenza di una Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML). In caso di sospetta PML è raccomandata l'esecuzione di una risonanza magnetica urgente e se tale sospetto viene verificato procedere con PCR su liquor per la ricerca del virus di John Cunningham (JC) e la possibilità di eseguire una plasmferesi e somministrare immunoglobuline endovenose.

Gravidanza e allattamento

In caso di pianificazione di gravidanza è raccomandata una attenta valutazione del profilo rischio/beneficio. Nello specifico una banca dati tedesca sulla gravidanza e sulla SM non

ha rivelato effetti avversi specifici di natalizumab sull'esito della gravidanza dopo esposizione nel primo trimestre. Il tasso di aborto spontaneo, malformazioni, parti prematuri e bambini con basso peso alla nascita è risultato simile tra il gruppo di donne con sclerosi multipla in trattamento con natalizumab e i controlli. Anomalie ematologiche reversibili (anemia e piastrinopenia da lievi a moderate) sono state osservate in alcuni neonati le cui madri hanno ricevuto natalizumab per il trattamento della SM altamente attiva durante il terzo trimestre di gravidanza. Infine, in uno studio sulle donne con sclerosi multipla recidivante-remittente condotto dal MS Study Group della Società Neurologica Italiana, l'esposizione a natalizumab è stata associata ad un aumentato rischio di aborto spontaneo rispetto gravidanze di donne con SM che assumevano interferone o non assumevano farmaci. Tuttavia, il tasso di aborto spontaneo è rimasto nel range atteso della popolazione italiana generale. [127]

I dati indicano che natalizumab viene escreto nel latte materno. L'effetto su neonati/lattanti è sconosciuto. L'allattamento deve dunque essere interrotto durante il trattamento.

Conservazione

Tysabri deve essere mantenuto nell'imballaggio esterno per ripararlo dalla luce e conservato ad una temperatura tra i 2° e gli 8° C. Il farmaco una volta diluito deve essere somministrato immediatamente; se ciò non dovesse essere possibile deve essere conservata alla temperatura tra i 2° e gli 8° C e somministrata entro 8 ore previo ripristino della temperatura ambientale.

Carta di allerta

Viene conservata dal paziente e contiene le informazioni sulla sicurezza del farmaco. È presente anche uno spazio dove il medico prescrittore inserirà un suo recapito sempre disponibile. In altro apposito spazio il paziente dovrà segnalare eventuali effetti indesiderati. Tale carta deve essere conservata anche dopo il trattamento fino a sei mesi successivi l'ultima dose poiché si potrebbero verificare effetti indesiderati anche dopo la sospensione del farmaco.

3.4.TERAPIA OROMUCOSALE

SATIVEX [126; 170; 171; 172; 173]

È uno spray per somministrazione oromucosale a base di cannabinoidi, utilizzato per alleviare i sintomi della spasticità causata da SM.

Indicazioni

È indicato come trattamento per alleviare i sintomi di spasticità nei pazienti adulti affetti da SM che non hanno ricevuto una risposta adeguata agli altri farmaci antispastici.

Meccanismo d'azione

Il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) ed il cannabinoide (CBD) sono fitocannabinoidi che mimando gli effetti degli endocannabinoidi agendo quindi da agonisti sui recettori cannabinoidi (CB) che attivandosi provocano una riduzione del rilascio di segnali tra le cellule e quindi una inibizione dell'impulso nervoso.

I THC producono sull'organismo effetti analgesici, antispastici, anti-tremore, antinfiammatori, appetito-stimolanti, antiemetici e psicoattivi.

Il CBD ha un'azione antinfiammatoria, analgesica, ansiolitica ed antipsicotica, quindi l'attivazione dei recettori CB può produrre svariati effetti tra i quali euforia, ansia, secchezza delle fauci, rilassamento muscolare, fame e riduzione del dolore e della contrazione muscolare migliorando la funzionalità motoria.

Studi clinici

L'efficacia del Sativex sulla riduzione della spasticità è stata dimostrata da 3 studi di fase III, in cui il farmaco ha dimostrato nei pazienti trattati una significativa riduzione della spasticità secondo la Numerical Rating Scale (NRS) rispetto a placebo.

Un ulteriore studio condotto su 36 pazienti che assumevano Sativex mediamente da 3.6 anni ai quali veniva sostituito il Sativex con placebo hanno presentato un significativo peggioramento della spasticità, ma non segni di sindrome da astinenza.

Fasi del trattamento

Sativex è composto da uno spray che eroga 100 microlitri per puff.

Le confezioni di Sativex vengono conservate in frigorifero alla temperatura compresa tra 2 e 8 °C fino al loro primo utilizzo. Dopo l'apertura può essere conservato a temperatura ambiente (sotto i 25 °C) per sei settimane. Tenendolo lontano da fonti di calore.

Lo spray viene applicato all'interno del cavo orale e più specificatamente sotto la lingua o all'interno della guancia cambiando il sito di somministrazione a ogni applicazione.

Per individuare la dose appropriata sono necessarie fino a 2 settimane dove il farmaco viene titolato sino al raggiungimento della dose efficace, con un aumento progressivo degli spruzzi giornalieri. La dose massima è di 12 spruzzi giornalieri ad intervalli di almeno 15 minuti.

Al termine del periodo di titolazione segue il periodo di mantenimento dove il paziente manterrà la dose ottimale individuata.

La risposta del paziente viene rivalutata dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento, se non si riscontrano miglioramenti il trattamento viene sospeso. I miglioramenti devono raggiungere almeno il 20% dei sintomi associati alla spasticità utilizzando una scala di autovalutazione NRS.

La validità del trattamento a lungo termine viene rivalutata periodicamente.

Le raccomandazioni da seguire durante la somministrazione di Sativex sono:

- Monitorare con particolare attenzione pazienti con storia di epilessia o crisi epilettiche ricorrenti.
- I pazienti con compromissione epatica o renale devono effettuare valutazioni cliniche frequenti essendo il THC e CBD metabolizzati nel fegato ed in parte escreti con le urine.

- I pazienti con struttura di personalità dipendente devono effettuare valutazioni cliniche frequenti.
- Particolare attenzione deve essere posta al fatto che trattandosi di un farmaco stupefacente necessita di essere gestito a norma di legge

Educazione infermieristica

Essendo un farmaco che il paziente assume a domicilio necessaria è l'educazione all'assunzione della terapia in modo tale da migliorare l'aderenza e quindi l'efficacia del farmaco. Le informazioni che devono essere fornite al paziente sono:

Sativex è un farmaco ad uso oro-mucosale quindi la somministrazione deve avvenire o sotto la lingua oppure sulla guancia interna alternando il lato tra una somministrazione e l'altra. Prima dell'utilizzo il flacone deve essere agitato delicatamente e rimosso il tappo protettivo. Tenendo il flacone verticalmente occorre spruzzare su un panno da 2 a 3 volte finché non compare un getto fine, dopo di che lo spray è pronto all'uso.

Tra una somministrazione e l'altra è importante lasciar trascorrere almeno 15 minuti.

Quando si inizia lo spray è buona abitudine inserire la data per ricordare il giorno di inizio del trattamento.

Non essendo un farmaco di emergenza può essere gestito dal paziente in base alla rigidità muscolare percepita, seguendo lo schema della titolazione e senza eccedere i 12 spruzzi al giorno.

Raccomandare l'uso di misure contraccettive fino a 3 mesi dopo l'ultima somministrazione.

Gli alcolici possono interagire con Sativex provocando effetti sulla coordinazione e sui riflessi.

Se il paziente dopo la somministrazione presenta capogiri e sonnolenza non deve mettersi alla guida finché questi sintomi non cessano.

Effetti collaterali

Gli effetti indesiderati più comuni che possono manifestarsi durante le prime 4 settimane sono giramenti di testa lievi o moderati e affaticamento. Questi disturbi tendono a scomparire dopo le 4 settimane, ma possono verificarsi disturbi come amnesia, disturbi dell'equilibrio e dell'attenzione, disartria, disgeusia, letargia, fino ad arrivare alla sincope.

Possono verificarsi episodi di disturbi psichiatrici quali ansia, cambiamenti di umore e idee paranoide in tal caso il farmaco deve essere ridotto o sospeso momentaneamente

Nei casi in cui il paziente presenti stato confusionale, allucinazioni e deliri fino ad arrivare raramente a idee suicidarie, il farmaco va interrotto definitivamente.

Inizialmente il paziente può manifestare variazioni della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna (ipertensione arteriosa).

Possono verificarsi reazioni indesiderate nella sede di somministrazione del farmaco quali bruciore lieve o moderato, dolore, disgeusia, ulcerazioni della bocca e glossodinia fino ad arrivare a faringiti e leucoplachia. Possono verificarsi fenomeni di costipazione, diarrea, secchezza delle fauci, nausea e vomito, anoressia, perdita o aumento dell'appetito, dolori addominali.

Sativex è contrindicato in coloro che hanno ipersensibilità ai cannabinoidi o a uno degli eccipienti, storia o familiarità di psicosi, storia di gravi disturbi della personalità, allattamento al seno e gravi patologie cardiovascolari.

Gravidanza e allattamento

L'assunzione del farmaco in gravidanza può essere considerata solo se i suoi benefici risultano maggiori dei possibili rischi sul feto.

4. RUOLO DELL'INFERMIERE NELL'ASSISTENZA AL PAZIENTE AFFETTO DA SM

Gli infermieri, data la natura del proprio lavoro, costituiscono la figura sanitaria con il quale il paziente tende a stabilire relazioni [133]. Numerosi studi dimostrano come gli infermieri rappresentano un'importante risorsa nel processo educativo del paziente svolgendo anche un ruolo come figura di supporto al nucleo familiare, migliorando l'aderenza e gli outcome del trattamento [134]. L'infermiere assiste il paziente dalla diagnosi per tutto il decorso della malattia valutando i bisogni educativi sia del paziente che del caregiver, creando quel rapporto di fiducia che influisce sulla compliance del paziente grazie anche all'osservazione diretta delle variabili relative all'aderenza [135]. Una spiegazione completa, rispettosa ed empatica del trattamento crea dei punti cardine nella relazione terapeutica fra infermiere e paziente [136]. Molto importante è anche generare un progetto educativo dove si andranno ad indagare possibili preconcetti e paure nei confronti della malattia o verso il trattamento che negli anni ha conosciuto una serie di progetti terapeutici altamente efficaci.

Quindi la capacità comunicativa dell'infermiere influisce significativamente su una serie di fattori determinanti che permettono un coping efficace del paziente verso la malattia. Inoltre, la presenza di un professionista della salute di riferimento, visto anche come "più vicino" rispetto al medico, permette al paziente di soddisfare dubbi sulla patologia e sul trattamento, spesso richiesti con meno imbarazzo proprio all'infermiere quale figura intermedia nel processo di cura. Questo è molto importante perché i pazienti con patologie croniche degenerative sono particolarmente inclini alla ricerca di informazioni che, se provenienti da fonti non attendibili, rischiano di minare il processo educativo con ripercussioni sulla compliance del paziente. In questi casi l'infermiere è importante che mantenga un atteggiamento consono, offrendo spunti di discussione, mantenendo il rapporto di comunicazione senza creare alcuna pressione.

L'apprendimento avviene sfruttando il metodo educativo più adeguato e rinforzando continuamente tutte le informazioni, in particolare quelle relative ai benefici e rischi correlati della terapia. Utile è anche fornire materiale aggiuntivo scritto o audiovisivo a cui il paziente può accedere in ogni momento.

Nel paziente con Sclerosi Multipla un aspetto fondamentale che si ripercuote sulla evoluzione e la prognosi della malattia è rappresentato dall'aderenza al trattamento.

Esistono diverse strategie favorevoli l'aderenza terapeutica; il modello transteorico del cambiamento è in tal senso utile per creare diverse strategie [137]. Questo modello si focalizza sul processo decisionale dell'individuo basandosi sul concetto di stadio del cambiamento adattivo in risposta alla scoperta della propria malattia [136]. Tale modello consta di diversi stadi di adattamento alla Sclerosi Multipla [136, 137]:

Precontemplazione: stadio in cui vengono prese in considerazione possibilità di cambiamenti nel corso dei successivi 6 mesi. Le persone possono trovarsi in questa fase per la carenza o l'assenza di informazioni sulle conseguenze del proprio comportamento, oppure possono aver tentato di cambiare senza riuscirci, e per questo si sentono demoralizzate o sfiduciate nelle loro capacità di cambiamento/adattamento.

Interventi: accertare il livello di comprensione del paziente riguardo il trattamento e le sue aspettative, e le possibili barriere ostacolanti l'aderenza.

Contemplazione: stadio in cui avviene la consapevolezza del cambiamento.

Interventi: concentrarsi sull'educazione relativa ai rischi associati al non-trattamento e chiarire gli obiettivi. I pazienti devono essere in grado di descrivere le caratteristiche del loro progetto terapeutico.

Determinazione: stadio in cui vi è la decisione di agire in base a un piano di azione.

Interventi: sviluppare un piano accettabile di trattamento col paziente, compresi i dettagli del regime terapeutico e la pianificazione degli interventi da attuare riguardo la terapia. Coinvolgere tutte le parti facenti parte del progetto, inclusi i familiari.

Azione: stadio in cui si mettono in atto le modifiche pianificate, facendo attenzione al rischio di ricadute da parte del soggetto. Interventi: rendersi disponibili a chiarificare i punti di incertezza e fornire un sostegno costante anche per mezzo telefonico.

Mantenimento: stadio in cui ci si sforza a mantenere ciò che si è raggiunto.

Interventi: fornire un sostegno costante con la possibilità di fissare degli incontri di follow-up. Se il paziente ha dubbi riguardo la sua situazione è necessario rendersi disponibili per rinforzare il “mantenimento”.

Evidenti e talora elevati sono gli oneri assistenziali a carico delle famiglie nelle quali è presente una persona affetta da Sclerosi Multipla. Attualmente, tuttavia, ai bisogni delle persone con SM si risponde in gran parte del Paese con interventi frammentati, parcellizzati e dispersi in una quantità di articolazioni e servizi (Centri clinici per la SM, centri di riabilitazione, servizi di medicina legale, servizi di protesi ed ausili, servizi farmaceutici territoriali, servizi sociali del Comune, etc.). Una corretta presa in carico globale della persona con SM si basa invece sull'esigenza di integrazione ed interazione tra ospedale e territorio, con la definizione di percorsi specifici che garantiscano continuità della cura, dell'assistenza e della centralità della persona.

In quest'ottica nascono i **Percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA)**, strumenti fondamentali per garantire alle persone con SM una presa in carico socio-sanitaria globale e integrata da parte degli enti preposti, andando ad ottimizzare le risorse a disposizione, abbattendo le liste d'attesa e azzerando gli sprechi in un'ottica volta alla massima efficacia ed efficienza.

Questo è il teatro ideale per l'implementazione della figura dell'Infermiere Case manager per i pazienti con Sclerosi Multipla. Tale figura rappresenta un riferimento stabile per il paziente ed i caregiver al fine di facilitare la presa in carico del paziente garantendo una continuità tra ospedale e territorio, facendosi carico non solo dei problemi clinici ma anche di quelli emozionali e sociali. [138]

Oggi la Sclerosi Multipla viene gestita molto più efficacemente rispetto a 20 anni fa. Questo ha portato i pazienti ad una speranza di vita molto più lunga ed anche il periodo in assenza di sintomi rilevanti è aumentato considerevolmente; ciò ha generato nuovi bisogni nei pazienti e ha comportato il notevole ampliamento delle figure professionali che contribuiscono alla presa in carico del paziente. Questo approccio multiprofessionale ha le potenzialità per soddisfare i bisogni del paziente a 360°, ma per permettere la corretta coordinazione tra i vari professionisti e rispetto dei PDTA, risulta indispensabile la figura del Case manager con la responsabilità di facilitare e coordinare l'assistenza dei

pazienti durante la loro presa in carico, valutando la qualità dell'assistenza per assicurare il raggiungimento degli obiettivi con un appropriato uso delle risorse, identificando qualsiasi opportunità di miglioramento della qualità.

La continuità delle cure è anch'essa molto importante. Il case manager deve coordinare l'assistenza lungo un continuum che va dall'ammissione al follow-up seguendo il paziente nei diversi contesti clinici, coordinando le informazioni che possiede sul paziente, in modo che ogni persona che si occupa del paziente possa avere le informazioni necessarie sulla sua salute per assisterlo nel modo migliore. Il case manager ha una importante funzione di educatore sia nei confronti dell'equipe assistenziale sia nei confronti del paziente e della sua famiglia, quindi fornisce al paziente e alla famiglia informazioni basilari per affrontare la malattia e per mettere in atto i nuovi comportamenti che sono necessari. Egli contribuisce a migliorare la qualità di vita del paziente che affronta l'esperienza della malattia, rilevando e sviluppando, insieme al team, le capacità residue al fine di aumentarne l'autonomia ed evidenziando i bisogni dei pazienti secondo un ordine di priorità.

Nella dimensione finanziaria del ruolo il case manager raccoglie informazioni sui DRG che tratta, ne stima le variazioni e agisce per controllare e contenere le spese.

La genesi di un percorso di assistenza personalizzato, tempestivo ed appropriato aumenta la soddisfazione ed il benessere del paziente e conseguentemente anche degli operatori sanitari comportando un miglioramento del servizio [139].

5. CONCLUSIONI

La Sclerosi Multipla, in quanto patologia cronica, ingravescente, degenerativa, ad elevata complessità, richiede una gestione dedicata, effettuata da professionisti esperti nella gestione della patologia.

Le adeguate competenze assistenziali dovrebbero essere presenti sia in ambiente ospedaliero che territoriale implementando un modello che però a livello nazionale fatica a decollare, sia per la carenza di risorse ma anche perché la continuità assistenziale fatica ad affermarsi, difficoltà che in Italia si manifesta in termini generali fortemente disomogenea. Ciò talora non permette il corretto monitoraggio del paziente, traducendosi in un inevitabile aumento delle ospedalizzazioni.

In un teatro di questo genere l'infermiere con apposita formazione specifica può essere il sanitario di riferimento per quanto riguarda l'assistenza a domicilio, applicando il Chronic Care Model (CCM).

Alla base di tale modello c'è l'educazione sanitaria che, se effettuata con successo, permette al paziente di non subire le decisioni terapeutiche ma essere parte attiva del complesso processo di definizione della terapia più appropriata. Inoltre, acquisisce la capacità di identificare segni e sintomi ascrivibili ad eventi avversi alla terapia o premonitori di riacutizzazioni.

Il CCM oltre all' educazione prevede la genesi di una rete sociale volta al sostegno del paziente, sia di carattere sanitario ma soprattutto di carattere psicologico e la dimensione psicologica è molto importante in qualsiasi paziente, ancora di più nel caso di una malattia dal decorso caratterizzato da ricadute che accadono in maniera imprevedibile e che, nel tempo, portano a disabilità.

In conclusione, la Sclerosi Multipla è una patologia che ha conosciuto un'enorme evoluzione delle cure negli ultimi 15 anni, grazie all' avvento di numerosi farmaci.

Lo staff infermieristico è un prezioso supporto al neurologo, sia nel cogliere esigenze specifiche del paziente con Sclerosi Multipla, sia nel chiarire e rinforzare le spiegazioni mediche. L'assistenza infermieristica al paziente con Sclerosi Multipla deve essere quindi altamente qualificata per poter seguire l'evoluzione farmacologico-terapeutica del malato e l'organizzazione assistenziale di cui necessita, con competenze appropriate.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ATLAS OF Multiple Sclerosis 2020
2. Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J* 1971, 3: 725-729.
3. Barometro della sclerosi multipla 2021(AIMS)
- 4 Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology*. 1988;38(6):990–1. [PubMed] [Cross Ref]
- 5 Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC., Canadian Collaborative Study G. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):12877–82. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 6 Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119 Pt 2:449–55. [PubMed] [Cross Ref]
- 7 Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. [PubMed] [Cross Ref]
- 8 Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci*. 2001;22(2):117–39. [PubMed] [Cross Ref]
- 9 Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700–9. [PubMed] [Cross Ref]
- 10 Didonna A, Oksenberg JR. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2015;449:16–22. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 11 Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5(12):889–99. [PubMed] [Cross Ref]
- 12 Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple sclerosis: Association with HL-A3. *Tissue Antigens*. 1972;2(1):1–4. [PubMed] [Cross Ref]
- 13 Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet*. 1972;1(7762):1240–1. [Cross Ref]

- 14 Hollenbach JA, Pando MJ, Caillier SJ, Gourraud PA, Oksenberg JR. The killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL1 in combination with HLA-Bw4 is protective against multiple sclerosis in African Americans. *Genes Immun.* 2016;17(3):199–202. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 15 Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000;48(2):211–19. [PubMed] [Cross Ref]
- 16 Fusco C, Andreone V, Coppola G, Luongo V, Guerini F, Pace E, et al. HLA-DRB1*1501 and response to copolymer-1 therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2001;57(11):1976–9. [PubMed] [Cross Ref]
- 17 Tur C, Ramagopalan S, Altmann DR, Bodini B, Cercignani M, Khaleeli Z, et al. HLA-DRB1*15 influences the development of brain tissue damage in early PPMS. *Neurology.* 2014;83(19):1712–18. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 18 Healy BC, Liguori M, Tran D, Chitnis T, Glanz B, Wolfish C, et al. HLA B*44: Protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. *Neurology.* 2010;75(7):634–40. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 19 *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:239-249. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.060. Epub 2016 Nov 24.
- 20 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul;357(3):266–281. [PubMed] [Cross Ref]
- 21 Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem.* 2003 Feb;88(2):332–339. [PubMed] [Cross Ref]
- 22 Trochoutsou A, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the immune system: Genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(11):953–963. [PubMed] [Cross Ref]
- 23 Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353–373. [PubMed] [Cross Ref]
- 24 Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):491S–499S. [PubMed]

- 25 Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar;21(3):319–329. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 26 Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):243–253. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 27 Hsu F, Kent WJ, Clawson H, Kuhn RM, Diekhans M, Haussler D. The UCSC known genes. *Bioinformatics*. 2006 May;22(9):1036–1046. [PubMed] [Cross Ref]
- 28 Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
- 29 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 July;96(7):1911–1930. [PubMed] [Cross Ref]
- 30 Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720–755. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 31 Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Oct;97(1–2):93–101. [PubMed] [Cross Ref]
- 32 Wolf G. The discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. *J Nutr*. 2004 Jun;134(6):1299–1302. [PubMed]
- 33 Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: A position statement. *Med J Aust*. 2012 Jun;196(11):686–687. [PubMed] [Cross Ref]
- 34 Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Dec;155(12):827–838. [PubMed] [Cross Ref]
- 35 Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*. 2008 Feb;194(1–2):7–17. [PubMed] [Cross Ref]
- 36 Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005 Jan;29(1):21–30. [PubMed] [Cross Ref]

- 37 Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2009 Jun;8(7):621–626. [PubMed] [Cross Ref]
- 38 Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):255–269. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 39 Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Res.* 2010 Oct;20(10):1352–1360. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 40 Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Feb;1812(2):202–212. [PubMed] [Cross Ref]
- 41 Goodin DS. The genetic basis of multiple sclerosis: A model for MS susceptibility. *BMC Neurol.* 2010 Oct;10:101. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 42 Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: Risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):727–739. [PubMed] [Cross Ref]
- 43 Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol.* 2007 Apr;254(4):471–477. [PubMed] [Cross Ref]
- 44 Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: A candidate for the environmental effect in multiple sclerosis—observations from Norway. *Neuroepidemiology.* 2008;30(3):140–146. [PubMed] [Cross Ref]
- 45 Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: Systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Apr;84(4):427–432. [PubMed] [Cross Ref]
- 46 Mansouri B, Asadollahi S, Heidari K, Fakhri M, Assarzagdegan F, Nazari M, et al. Risk factors for increased multiple sclerosis susceptibility in the Iranian population. *J Clin Neurosci.* 2014 July;21(12):2207–2211. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.04.020>. [PubMed]

- 47 Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology*. 2007 July;69(4):381–388. [PubMed] [Cross Ref]
- 48 Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: A demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J*. 2010 Dec;12(12):751–756. [PubMed]
- 49 Kurtzke JF, Dean G, Botha DP. A method for estimating the age at immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. *S Afr Med J*. 1970 Jun;44(23):663–669. [PubMed]
- 50 Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 July;79(3):261–266. [PubMed] [Cross Ref]
- 51 Thouvenot E, Orsini M, Daures JP, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015 Mar;22(3):564–569. [PubMed] [Cross Ref]
- 52 Booth DR, Ding N, Parnell GP, Shahjani F, Coulter S, Schibeci SD, et al. Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun*. 2016 Jun;17(4):213–219. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 53 Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dymment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLADRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009 Feb;5(2):e1000369. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 54 Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: Decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med. Hypotheses*. 1986 Oct;21(2):193–200. [PubMed] [Cross Ref]
- 55 JJensen J, Langkilde AR, Fenst C, Nicolaisen MS, Roed HG, Christiansen M, Sellebjerg F. CD4 T cell activation and disease activity at onset of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2004 Apr;149(1-2):202-9
- 56 Okuda Y, Okuda M, Apatoff BR, Posnett DN. The activation of memory CD4(+) T cells and CD8(+) T cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Aug 15;235(1-2):11-7.

- 57 De Jager PL, Rossin E, Pyne S, Tamayo P, Ottoboni L, Vigiotta V, Weiner M, Soler D, Izmailova E, Faron-Yowe L, O'Brien C, Freeman S, Granados S, Parker A, Roubenoff R, Mesirov JP, Khoury SJ, Hafler DA, Weiner HL. Cytometric profiling in multiple sclerosis uncovers patient population structure and a reduction of CD8^{low} cells. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1701-11. Epub 2008 Jun 21
- 58 Lassmann, H. and R.M. Ransohoff, The CD4-Th1 model for multiple sclerosis: a critical [correction of crucial] re-appraisal. *Trends Immunol*, 2004. 25(3): p. 132-7.
- 59 Dawson JW. The histology of multiple sclerosis. *Trans R Soc, Edinburgh* 1916;50:517-740
- 60 Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruin GW, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1970:217-309
- 61 Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Jul;62(7):723-32.
- 62 Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 2002 Oct;125(Pt10):2342-52.
- 63 Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, Chard D, Parker GJ, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol*. 2001 Feb;248(2):131-8.
- 64 Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004 Feb;61(2):201-7
- 65 Rinaldi, L. and P. Gallo, Immunological markers in multiple sclerosis: tackling the missing elements. *Neurol Sci*, 2005. 26 Suppl 4: p. S215-7.
- 66 Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, Rashid W, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Miller DH. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):1001-7.

- 67 Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramio-Torrenta L, Miller DH, Thompson AJ. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1454-60.
- 68 Pagani E, Rocca MA, Gallo A, Rovaris M, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Feb;26(2):341-6.
- 69 Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6:1.
- 70 McGraw C, Krieger S, Wong J, Fabian M. The food critic who couldn't taste and 6 other cases of dysgeusia in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P06.178.
- 71 Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154:632.
- 72 Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013; 19:992.
- 73 Selhorst JB, Saul RF. Uhthoff and his symptom. *J Neuroophthalmol* 1995; 15:63.
- 74 Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, et al. Effects of temperature in multiple sclerosis: A review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 10:23.
- 75 Frohman EM, Zhang H, Dewey RB, et al. Vertigo in MS: utility of positional and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000; 55:1566.
- 76 Rinker JR 2nd, Salter AR, Walker H, et al. Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2015.
- 77 Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, et al. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:459.
- 78 Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int* 2014; 2014:354906.
- 79 Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:308
- 80 DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003; 63:153.

- 81 Wintner A, Kim MM, Bechis SK, Kreydin EI. Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36:34.
- 82 Yang CC. Bladder management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24:673.
- 83 Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246:1027.
- 84 Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2015; 130:357
- 85 Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Van der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3:254.
- 86 Patten SB, Beck CA, Williams JV, et al. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003; 61:1524.
- 87 Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49:948.
- 88 Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, et al. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61:525.
- 89 Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, et al. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2015; 11:553.
- 90 Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler* 1999; 5:428.
- 91 Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21:342.
- 92 Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12:481.
- 93 Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907–911 [PubMed]
- 94 Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281–288 [PubMed]

- 95 Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702–706 [PubMed]
- 96 Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain* 1993;116:135–146 [PubMed]
- 97 Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66:841–846 [PubMed]
- 98 Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800–805 [PubMed]
- 99 Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(suppl 1):S8–S13 [PubMed]
- 100 Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606–616 [PubMed]
- 101 Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:373–378 [PubMed]
- 102 Bot JC, Barkhof F. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:81–99 [PubMed]
- 103 Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29:53–62 [PubMed]24
- 104 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:889–910. [PubMed]
- 105 Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911–23. [PubMed]

- 106 Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401. [PubMed]
- 107 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402–15. [PubMed]
- 108 Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, Danni M, Costantino G, Gasperini C, et al. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:147–54. [PubMed]
- 109 Totaro R, Di Carmine C, Costantino G, Fantozzi R, Bellantonio P, Fuiani A, et al. Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a prospective observational multicenter postmarketing study. *Mult Scler Int* 2015. 2015;763418:1–7. [PMC free article] [PubMed]
- 110 Sito ufficiale Associazione Italiana Sclerosi Multipla www.aism.it
- 111 Merrill JE, Hanak S, Pu SF, Liang J, Dang C, Iglesias-Bregna D, et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol*. 2009;256:89–103. [PubMed]
- 112 O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1293–303. [PubMed]
- 113 15 settembre 2020 sulla Gazzetta Ufficiale serie generale n 229 con determina n. DG/890/2020.
- 114 comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) 2019
- 115 comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) 2019
- 116 Kappos et al.; *JAMA Neurol*, 73 (9), 1089-98; 2016 *Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study*
- 117 www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_it.pdf

- 118 Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, Grimm M, Karsten CM, et al. Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *J Clin Invest*. 2014;124:2188–92. [PMC free article] [PubMed]
- 119 Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1098–107. [PubMed]
- 120 Selmaj K, Gold R, Fox RJ, Havrdova E, Giovannoni G, Pace A, et al. Flushing and gastrointestinal tolerability events in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with oral BG-12 dimethyl fumarate in the phase 3 DEFINE and CONFIRM trials. *Mult Scler*. 2013;19:221
- 121 Caon C, Namey M, et al. Prevention and Management of infusing – associated reaction in the comparison of Alemtuzumab and Rebif efficacy in Multiple Sclerosis (Care – MS) program . *Int J MS Care*. 2015 Jul – Aug; 17(4):191-8. doi: 10.7224/1537-2037.2014-030.
- 122 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452. (Summary)
- 123 Van Munster CEP, et al. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2017;31(3):217-236. (Full article)
- 124 [https://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp
lingua=italiano&id=177&area=Malattie_del_sistema_nervoso](https://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=177&area=Malattie_del_sistema_nervoso)
- 125 Li J, Gold R, Fox R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurology*. 2015;84(Suppl):P7. 238. [PMC free article] [PubMed]
- 126 Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004812_034091_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- 127 Portaccio et al. *Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab. Neurology* 2018.
- 128 Cagla Ozkul, Arzu Guclu-Gunduz, Kader Eldemir, Yasemin Apaydin, Gokhan Yazici, Ceyla Irkec Combined exercise training improves cognitive functions in multiple

sclerosis patients with cognitive impairment: A single-blinded randomized controlled trial

129 Pharmacotherapy in multiple sclerosis-induced cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

Ali Motavalli,Alireza Majdi,Leila Hosseini,Mahnaz Talebi,Javad Mahmoudi,Seyed Hojjat Hosseini,Saeed Sadigh-Eteghad

130 Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis. The impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205:51-8

131 Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987 Feb;67(2):206-7.

132 Harb A, Kishner S. Modified Ashworth Scale. 2020 May 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan--.

133 Ross, P. R. "Tolerability, adherence, and patient outcomes. *Neurology.* 2008; 71(Suppl.), S1-S23

134 Baumhackl U. "The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in multiple sclerosis". *Neurol.* 2008; 255(1), 75-83.

135 Costello K & Halper J. (2010). "Promoting adherence to therapeutic regimens". In K. Costello & J. Halper (Eds.), *Multiple Sclerosis: Key Issues in Nursing Management Adherence, Cognitive Function, Quality of Life* (pp. 9-20). Washington, DC: Expert Medical Education.

136 Smrtka J, Caon C, Saunders C, Becker BL, Baxter N. "Enhancing adherence through education". *J Neurosci Nurs.* 2010 Oct; 42 (5): S19-29.

137 Holland N. "Improving Adherence to Therapy with Immunomodulating Agents [clinical bulletin]". National Multiple Sclerosis Society Clinical Bulletin. Published 2002. Updated 2008.

138 Continuity of care: a multidisciplinary review Jeannie L Haggerty, Robert J Reid,George K Freeman,Barbara H Starfield,Carol E Adair,Rachael McKendry. 2003

139 Seago JA. Nurse staffing, models of care delivery, and interventions in evidence report/technology assessment No. 43. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. USA: AHRQ Publication No. 01-E058, 2003

- 140 McEwan L, Caon C, et al. Best Practice in Alemtuzumab Administration : Practical Recommendations for infusion in Patients with Multiple Sclerosis. J Infus Nurs. 2015 Sep
- 141 Jones DE, Goldman MD. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of its clinical pharmacology , efficacy and safety. Expert Rev Clin Immunol. 2014 Oct; 10(10):1281-91
- 142 Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al for the OPERA I e OPERA II Clinical Investigators “Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.” N Engl J Med 2017 Jan 19;376(3):221-234
- 143 Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al for ORATORIO Clinical Investigators “Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis” N Engl J Med 2017 Jan 19; 376(3):209-220
- 144 Karly P.,Garnok-Jones, Teriflunomide a review of its use in relapsing multiple sclerosis, CNS Drug, 2013 Dec.,27:1103-23
- 145Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al;”A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis” N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):416-26.
- 146 Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al; “Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study” Mult Scler. 2018 Oct;24(12):1594-1604.
- 147 Kappos L.et al . Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. The New England Journal of medicine sept 14 2006; 355;11:1124-1140.11. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et All comparison of fingolimod whit interferon b-1a, in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized extention of the TRANSFORMS study.Lanset neurol. 10(6:520-529,2011)
- 148 Cohen, J. Et All. Oral fingolimod vs intramuscular interferon in relapsing multiple sclerosis. The new england journal of medicine , vol 362 no.5, feb 4 ,2010
- 149 kappos L. At all. Placebo- controlled study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. The new england journal of medicine, vol. 362 no.5, feb 4,2010

150 Chitnis T. At all, trial of fingolimod vs interferon b-1a in pediatric multiple sclerosis. The new england journal of medicine sept 13, 2018; 379:1017-27

151 Boustrom K, & Nilsagard, Y. (2016). A family matter-- when a parent is diagnosed with multiple sclerosis. A qualitative study. Journal of clinical nursing 25(7-8), 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/joicn.13156>

152 Jacob LD, Cookfail DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-294.

153 Rudick RA, Goodkin De, Jacobs LD et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology 1997;49:358-363.

154 Clanet M, Kappos L, Radue EW et al. Result of the European interferon beta-1a (Avonex) dose comparison study. J. Neurol 2001;248(2):II/63.

155 Bushe M. Efficacy of EMLA cream to reduce fear and pain associated with interferon beta-1a injection in patients with multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2006;38(4):222-6.

156 The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43:655-661,

157 Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, IFNB Multiple Sclerosis Study Group.

Interferon beta 1b is effective in relapsing and relapsing multiple sclerosis: II. MRI analysis result of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43: 662-667

158 European Study Group on Interferon beta 1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1491-1497

159 Walther EU, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis side effects of interferon beta therapy and their management. Neurology 1999; 53: 1622-1627

- 160 Jacobs, Lawrence D., et al. "Interferone beta-1a intramuscolare per la progressione della malattia nella sclerosi multipla recidivante." *Annals of Neurology*, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 8 ottobre 2004
- 161 Subramaniam K, Pavli P, Llewellyn H, Chitturi S. Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. *Curr Drug Saf*. 2012;7:186-8
- 162 Arruti M, Castillo-Triviño T, de la Riva P, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis under treatment with glatiramer acetate. *Rev Neurol*. 2012;55:190-2
- 163 Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: Results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010;16(3):342-50
- 164 Korczyn AD, Nisipeanu P. Safety profile of copolymer 1: analysis of cumulative experience in the United States and Israel. *J Neurol*. 1996;243(4 Suppl. 1):S23-6.
- 165 Johnson KP, Brooks BR et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the phase III multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276
- 166 Johnson KP et al. Extended use of copolymer 1 maintains clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-708
- 167 Comi G, Filippi M and Copaxone MRI STUDY GROUP. The effect of Glatiramer Acetate (Copaxone) in disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: A289
- 168 Goodin DS et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58:169-178
- 169 Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al; "Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study". *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7): 657-65

170 GW Pharmaceuticas “Sativex”[on-line],2012, disponibile su <http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx>>

171 Gtottenhermen F. “Cannabinoidi e Sistema Endocannabinoide” , Cannabinoidis vol.1 n°1, 17 settembre 2006 (versione italiana), pp 10-14

172 Mimmotti S.M. “Spasticità e Cannabinoidi: possibili interazioni terapeutiche”[on-line], Università degli studi di Urbino, AA2004-2005, Disponibile su :<<http://medica-cannabis.it/documenti/premiosteve/mimmotti.pdf>>

173 Collin C., Davies P, Mutipoko IK, Ratcliffe S; Sativex spasticity in MS study Group. “Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis”. Eur J Neurol. 2007 Marzo; 14(3):290-296.

174 Jaume Sastre-Garriga, et.al. “THC and CBD oromucosal spray (Sativex ®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. “Expert review of Neurotherapeutix May2011,Vol.11,No.5,pages 627-637.