Sclerosi Multipla:

Dr M Mattioli
UOC Neurologia
ASST-Rhodense - Ospedale G. Salvini
Garbagnate M.se

PATOLOGIA

- Epidemiologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

SCLEROSI MULTIPLA

- Epidemiologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

SCLEROSI
MULTIPLA

Definizione

Malattia infiammatoria demielinizzante del SNC, caratterizzata da episodi ricorrenti di deficit neurologici, causati da aree multiple di demielinizzazione della sostanza bianca nell'encefalo e nel midollo spinale.

(Weinshenker et al, 1992)

♀ ♂

2 : 1

Caratteristiche

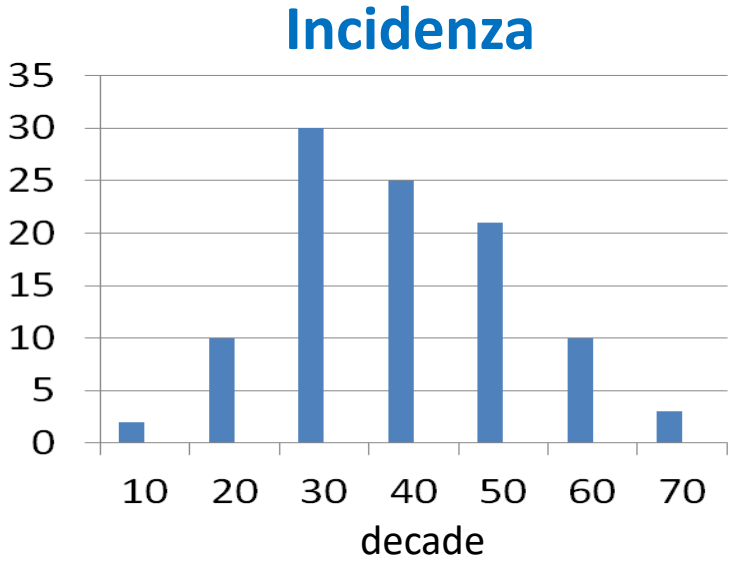
. Malattia cronica

. Causa più frequente di disabilità nei giovani adulti

. Esordio: raro prima della pubertà, con picco intorno ai 30 anni

. Maggior incidenza: nelle donne

(Ransohoff et al, 1992)



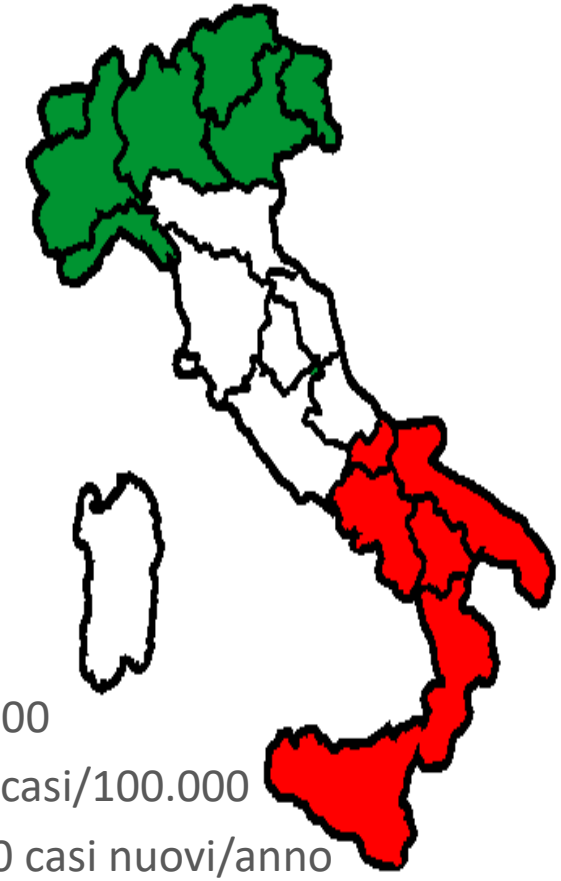
SCLEROSI MULTIPLA

32000 €/costo medio annuo per pz
19400 €/costo medio annuo per pz con disabilità lieve
55000 €/costo medio annuo per pz non autosufficiente

64% modifica attività lavorativa:
48% ritirato
50% riduzione o modifica
2% licenziato

1,3 milioni

400.000

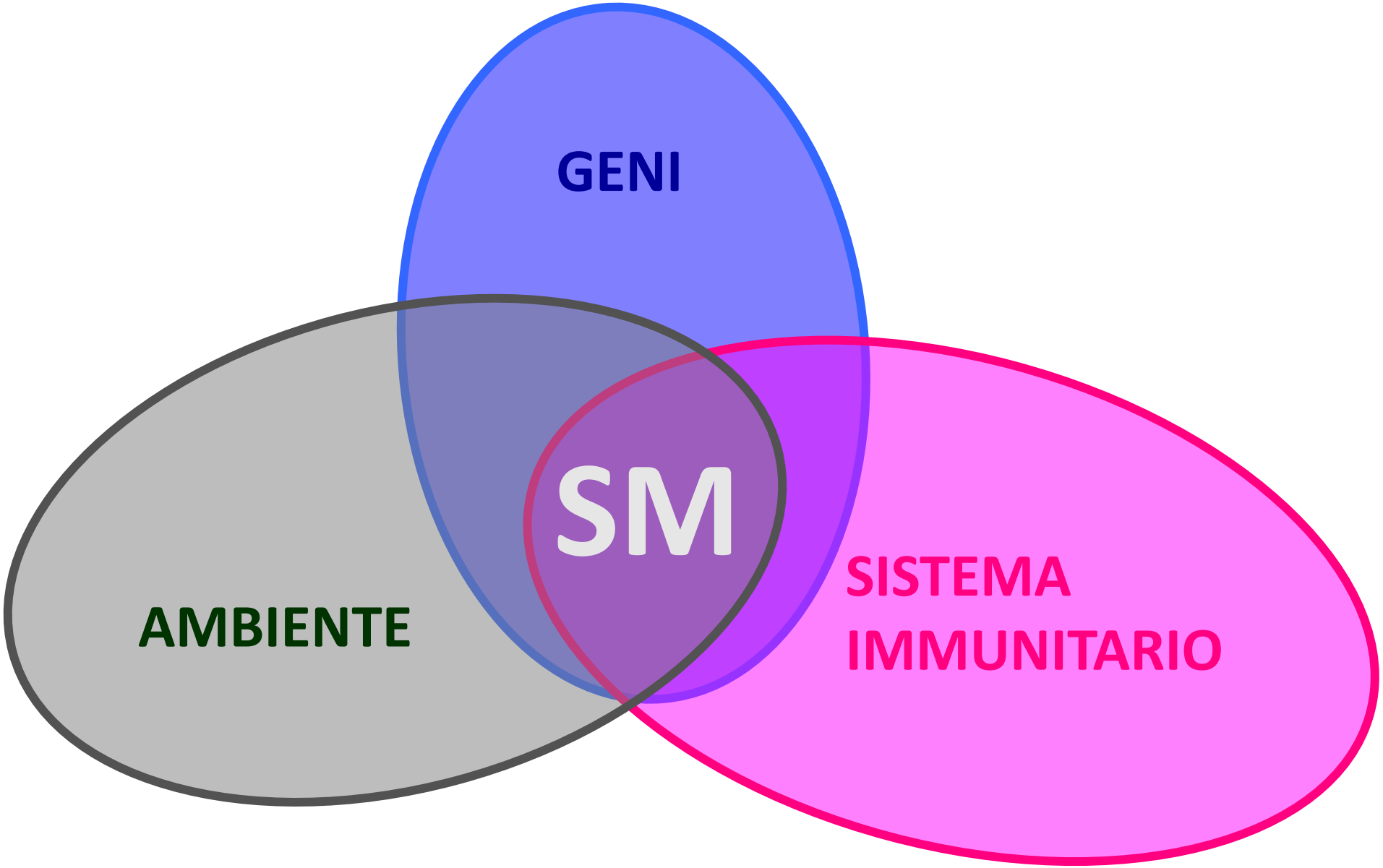


57.000

113 casi/100.000

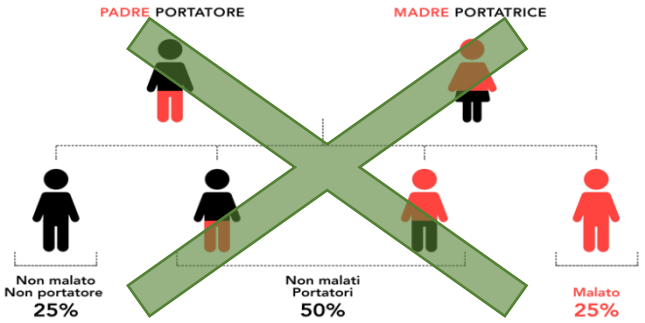
1800 casi nuovi/anno

SCLEROSI
MULTIPLA



SCLEROSI MULTIPLA

NON È UNA MALATTIA MONOGENICA



Parenti di 1° grado di persone affette da SM hanno un rischio di sviluppare la malattia maggiore del 2-4% rispetto alla popolazione generale.
Nei gemelli omozigoti l'aumento del rischio di malattia è di circa il 30%.

9 loci HLA e 110 loci non HLA spiegano solo il 30% dell'ereditarietà.

Popolazione con forma allelica HLA-DRB1*1501 ha un OR di sviluppare la malattia quasi pari a 4.

SCLEROSI
MULTIPLA

L'**AMBIENTE** gioca un ruolo fondamentale

Gli individui che migrano DOPO i 15 anni di età, presentano un rischio di malattia pari a quello del proprio paese di origine.

Gli individui che migrano PRIMA dei 15 anni di età, presentano un rischio di malattia pari a quello del paese in cui sono emigrati.

Esiste un'età critica di esposizione a fattori di rischio ambientali causali
(tra infanzia e adolescenza)

Alter et al., Risk of Multiple Sclerosis relate to age at immigration. Arch. Neurol. 15:234-37, 1996

SCLEROSI
MULTIPLA

INFEZIONI

HSV 6 (Soldan et al, 1997)

HSV 7 (Tonsone et al, 2001)

HZV (Marrie et al, 2001)

MS-associated retrovirus (MSRV) (Sotgiu et al, 2002)

Clamydia Pnemoniae (Gilden, 1999)

EBV (Warner et al, 1988) → . Solo alcune varianti genetiche
. Meccanismo di mimetismo antigenico

Plasmodium Falciparum (Kissler, 2001)

Coronavirus (Lamarre et al, 1997)

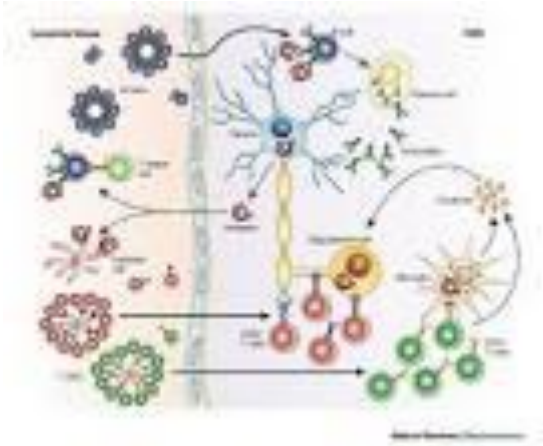
JCV (Stoner, 1991)

Virus del morbillo (Alter, 1977)

Virus parainfluenzale tipo 1 (Zgoniak et al, 1976)

Bordetella Pertussis (Lehmann et al, 1992)

SCLEROSI
MULTIPLA



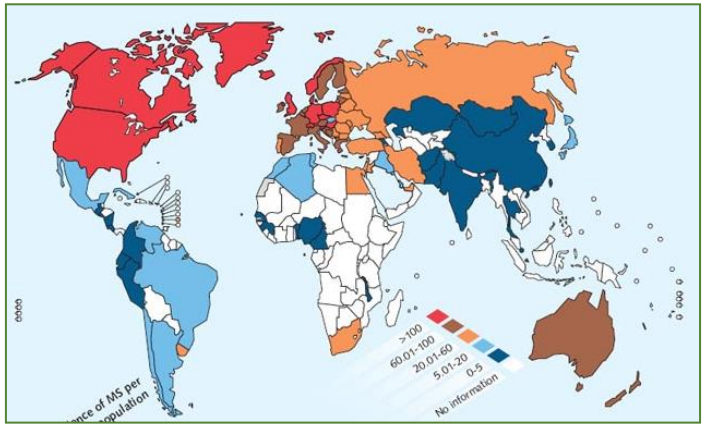
MICROBIOTA

Numero di batteri pari a 6 volte il totale delle cellule che compongono l'intero corpo umano.

Almeno 4.000.000 di tipi di batteri diversi.

1) favoriscono assorbimento di alcuni nutrienti
2) sintetizzano diverse vitamine
3) regolano l'espressione del sistema immunitario nella mucosa intestinale
4) proteggono la mucosa intestinale – e dunque l'intero organismo – dalle aggressioni di microrganismi patogeni

SCLEROSI
MULTIPLA



VITAMINA D

La forma attiva di vitamina D ha una funzione immunomodulante con attività anti-infiammatoria e neuroprotettiva: ↑ linfociti Treg, ↓linfociti Th17, modula i linfociti B

Maggior probabilità di sviluppo della SM

Bassi valori di vitamina D

Più ricadute

Maggior possibilità di conversione a SP

SCLEROSI
MULTIPLA

FUMO DI SIGARETTE

Chi fuma, o chi è esposto a fumo passivo, ha un rischio maggiore di sviluppare la malattia.

Nei pazienti fumatori la velocità di conversione verso una forma progressiva è più rapida che nei non fumatori

Il fumo aumenta il rischio di disabilità fisica e cognitiva

Smettere di fumare ha un effetto protettivo, ritardando la conversione a forma progressiva

SCLEROSI MULTIPLA

- Epidemiologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

SCLEROSI
MULTIPLA

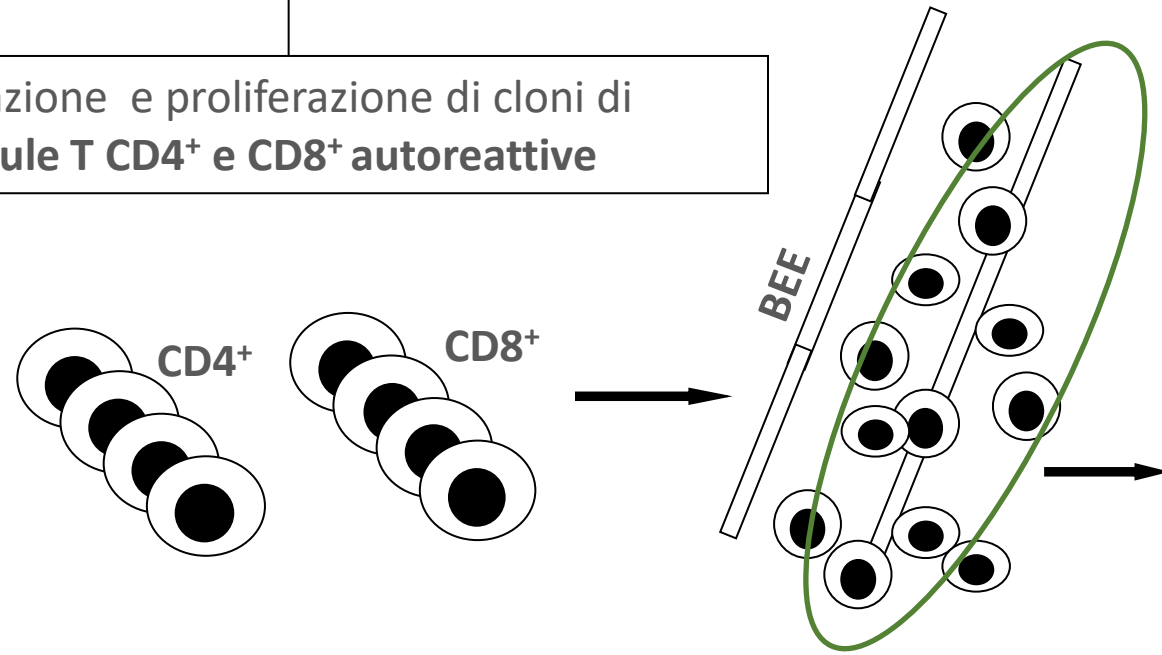
PATOGENESI AUTOIMMUNE

fattori ambientali

Suscettibilità genetica
(MHC di classe II)

rottura della tolleranza verso il "self"
"*molecolar mimicry* o *epitope spreading*"

attivazione e proliferazione di cloni di
cellule T CD4⁺ e CD8⁺ autoreattive



periferia

SNC

infiammazione e demielinizzazione

Cosa è la SCLEROSI MULTIPLA

E’ una malattia
infiammatoria
autoimmune
demielinizzante
del
Sistema Nervoso Centrale

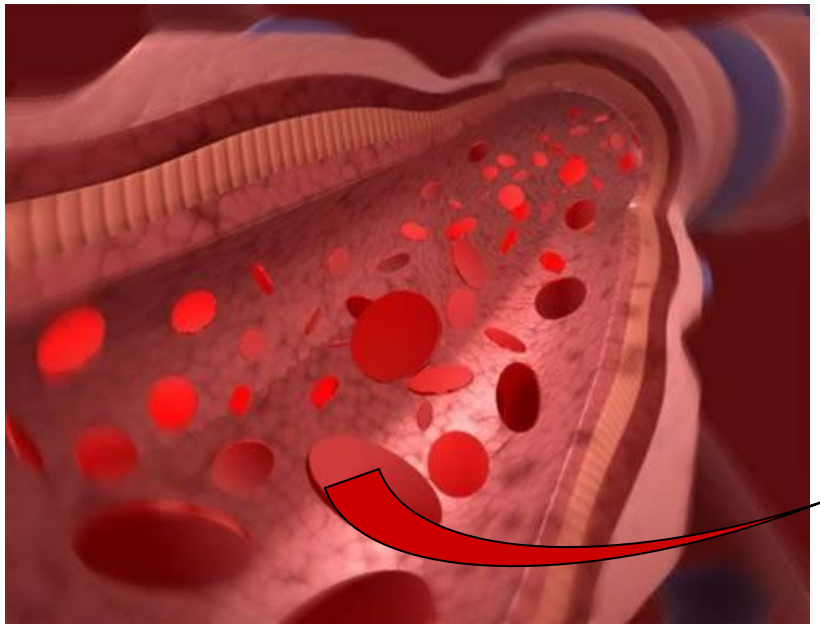
Parte del mio corpo

Esterno al mio corpo

VIRUS
BATTERI

FUNGHI
AGENTI ESTERNI

GLOBULI BIANCHI

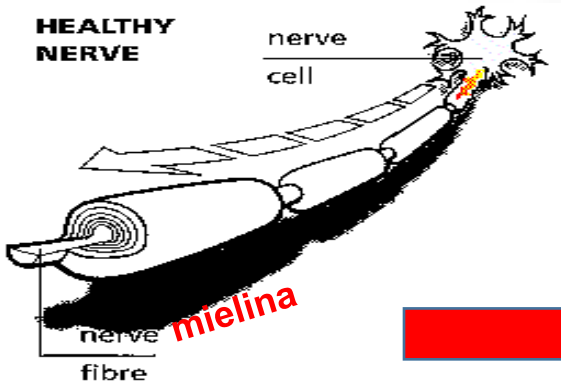


Cosa è la SCLEROSI MULTIPLA

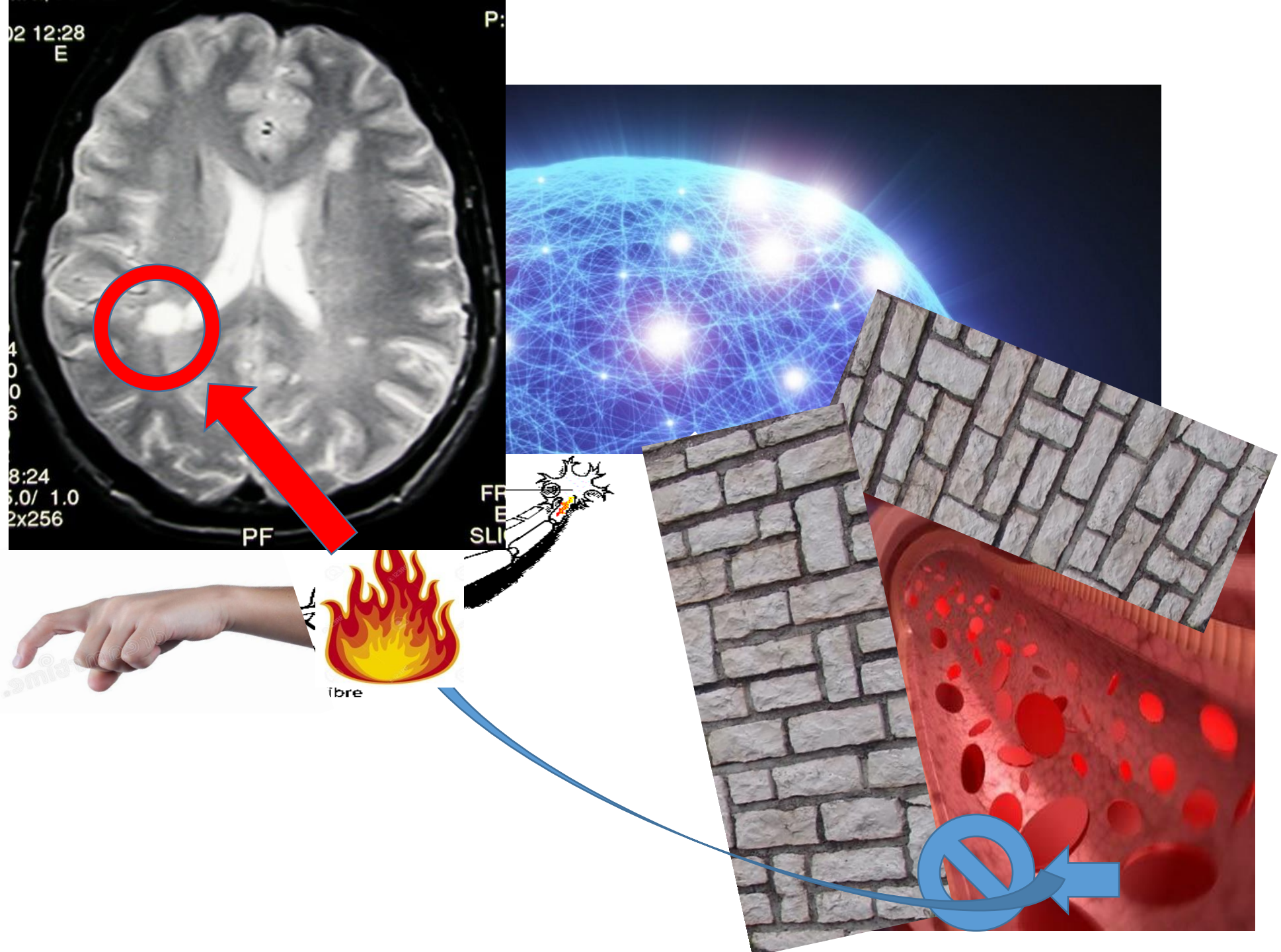
E’ una malattia
infiammatoria
autoimmune
demielinizzante
del
Sistema Nervoso Centrale

Cosa succede nella sclerosi multipla?

Parte del mio corpo | **Esterno al mio corpo**



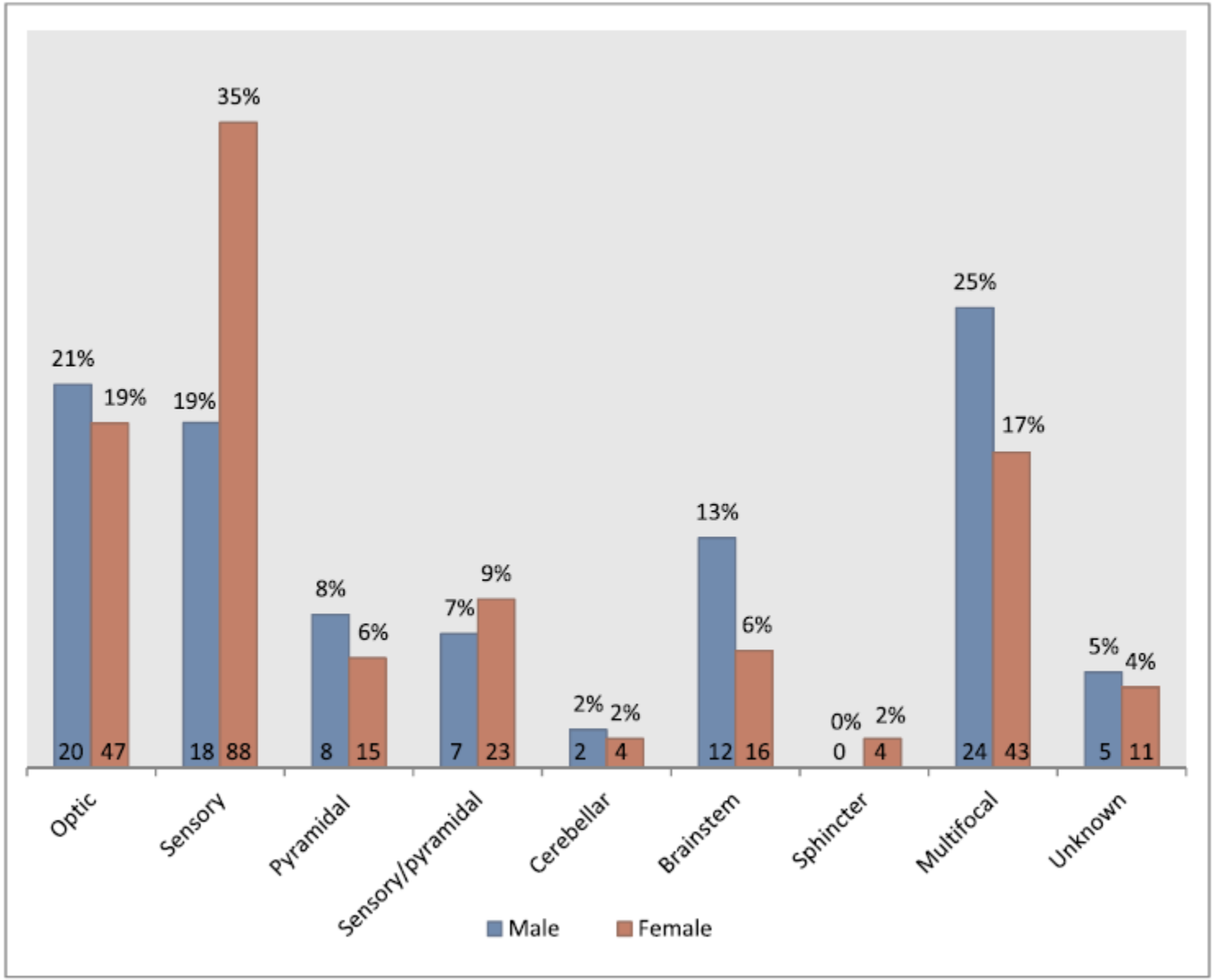
La mielina del SNC è “vista”
dal sistema immunitario
come “estranea”
al proprio corpo
e quindi viene infiammata


02 12:28
E
8:24
5.0/ 1.0
2x256
PF
ibre

SCLEROSI MULTIPLA

- Epidemiologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

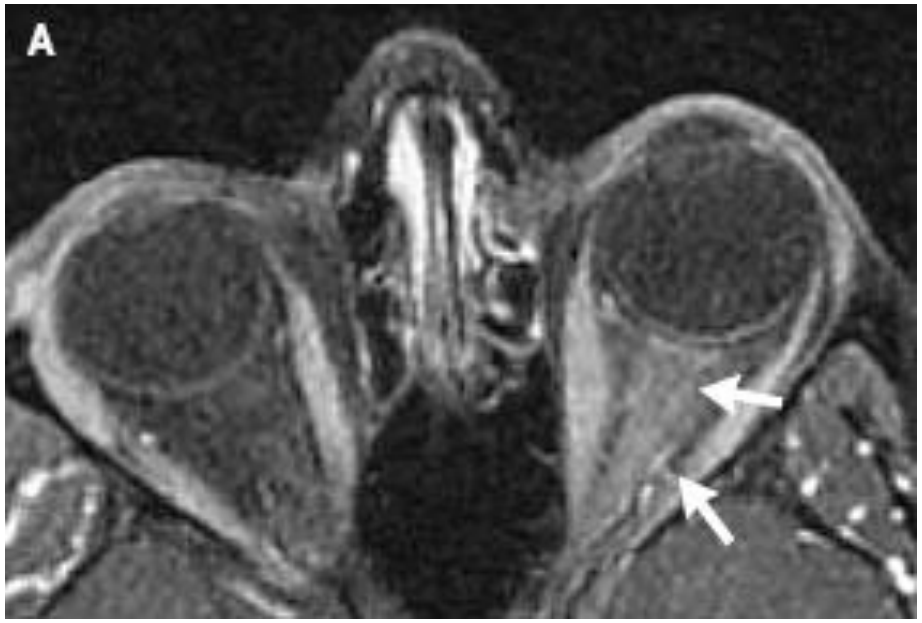
Presentazioni cliniche all'esordio



Multiple Sclerosis and Related Disorders 37 (2020) 101431

ure to the right is a simulate
tation of the postretinal ima
cod by [illegible] I blind
that [illegible] of
y dia[illegible]
lig[illegible]
l[illegible]
a thro[illegible]
range [illegible] w
area at the [illegible] discernib
are recognized through this b

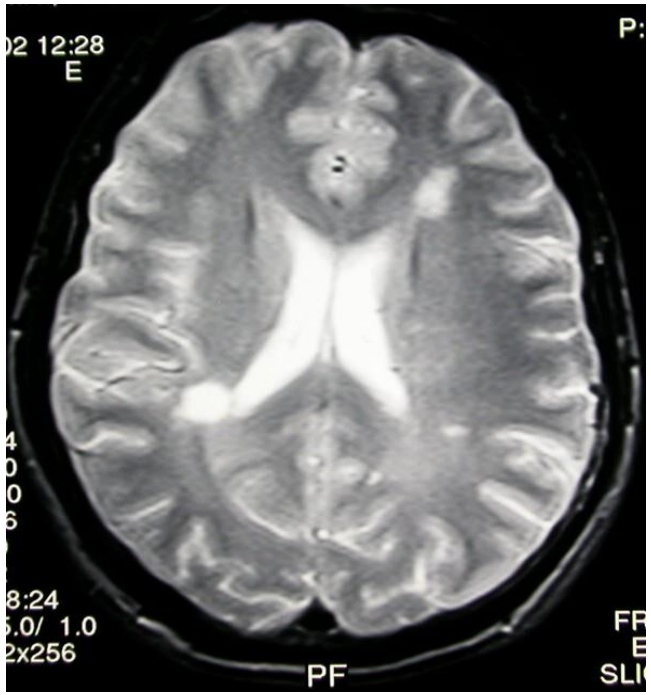
Nervo ottico

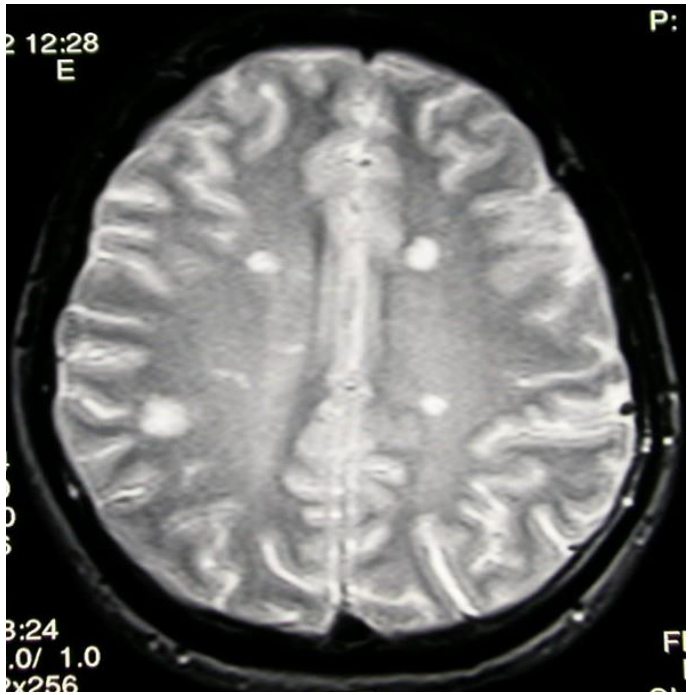


Sintomi
Calo del visus unilaterale doloroso

Segni
Scotoma, riduzione dell’acuità visiva, della visione dei colori e deficit delle relative afferenze pupillari

Emisfero

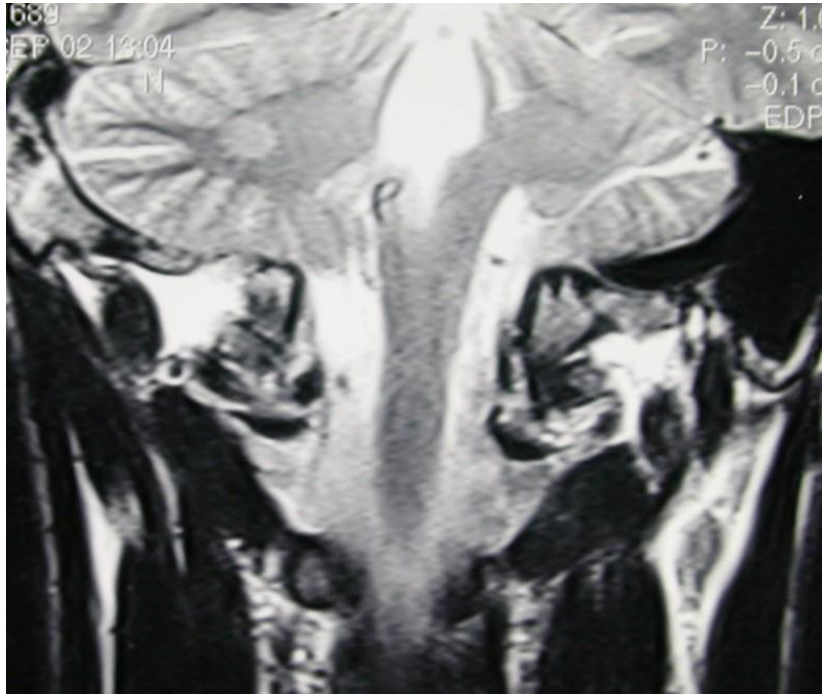




Sintomi
Emisindrome sensitivo-motoria Epilessia (raro) Deficit cognitivo (tardivo) Affettivi (principalmente depressione) Deficit focali corticali (rari)

Segni
Segni di interessamento del motoneurone superiore Deficit nell'attenzione, nella programmazione e nelle funzioni esecutive (fase iniziale) Demenza (fase tardiva)

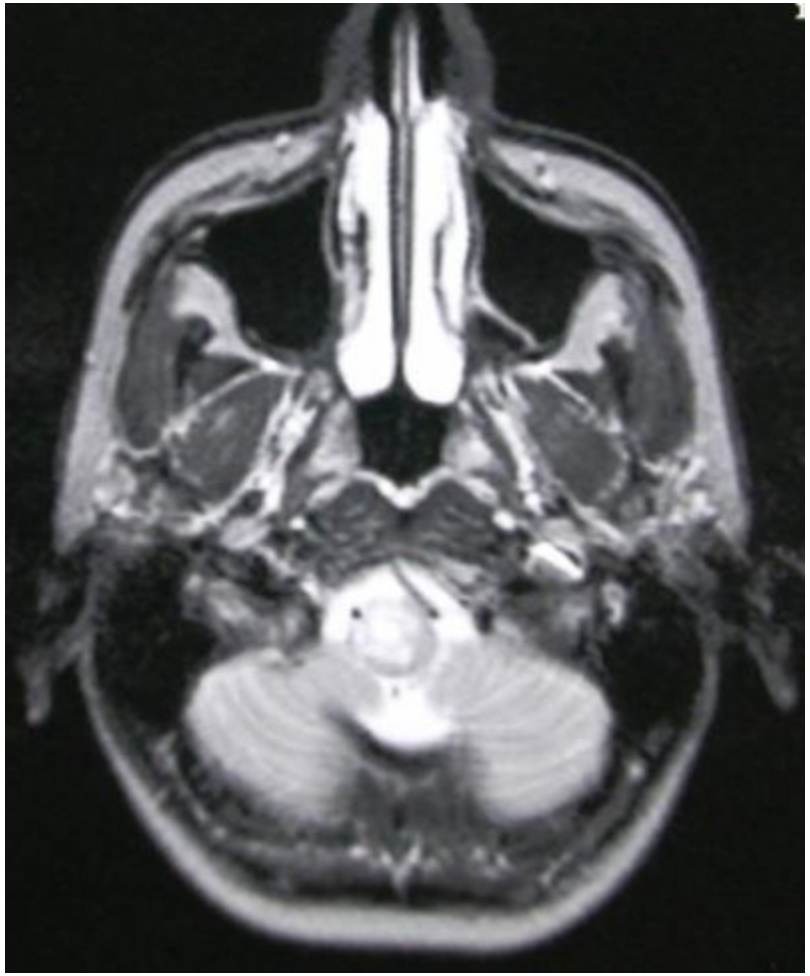
Cervelletto e vie cerebellari



Sintomi
Tremore
Dismetria
Deficit d’equilibrio

Segni
Tremore d’azione e posturale
Disartria
Incoordinazione degli arti
Atassia della marcia

Tronco encefalo



Sintomi
Diplopia
Vertigini
Difficoltà nel linguaggio
Disfagia
Sintomi parossistici

Segni
Nistagmo
Oftalmoplegia internucleare ed altre oftalmoparesi
Disartria e paralisi pseudobulbare

Midollo spinale

Sintomi
Ipostenia Rigidità e spasmi dolorosi Disfunzioni urinarie Impotenza Stipsi

Segni
Segni di interessamento del I motoneurone Spasticità

Atrofia cerebrale

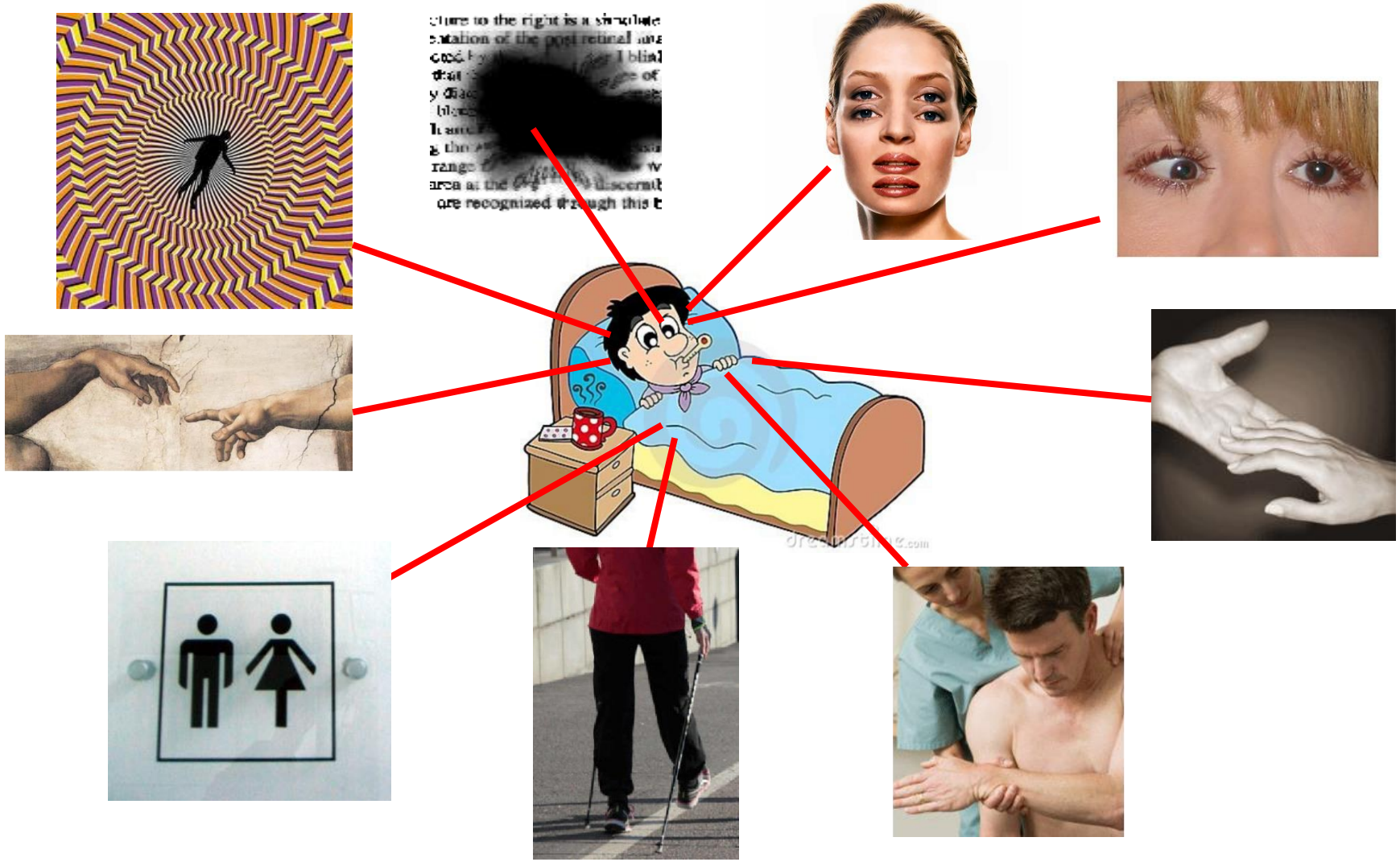
Sintomi
Deficit di memoria Deficit di attenzione Confusione Disorientamento ……

Segni
Segni di interessamento polisettoriale delle performance cognitive

Altri…

Sintomi
Dolore
“Fatigue”
Sensibilità alla temperatura
Intolleranza all’esercizio

Particolare attenzione ai seguenti sintomi

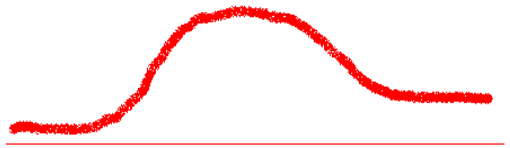


Cosa mi aiuta allora nella diagnosi differenziale?

La modalità d'esordio:
nella SM è graduale (ore-giorni)

La durata dei sintomi:
nella SM permangono per almeno 24 h

L'andamento clinico dei sintomi:
tendono a peggiorare nei primi giorni,
si stabilizzano per qualche giorno,
poi non raramente tendono a migliorare

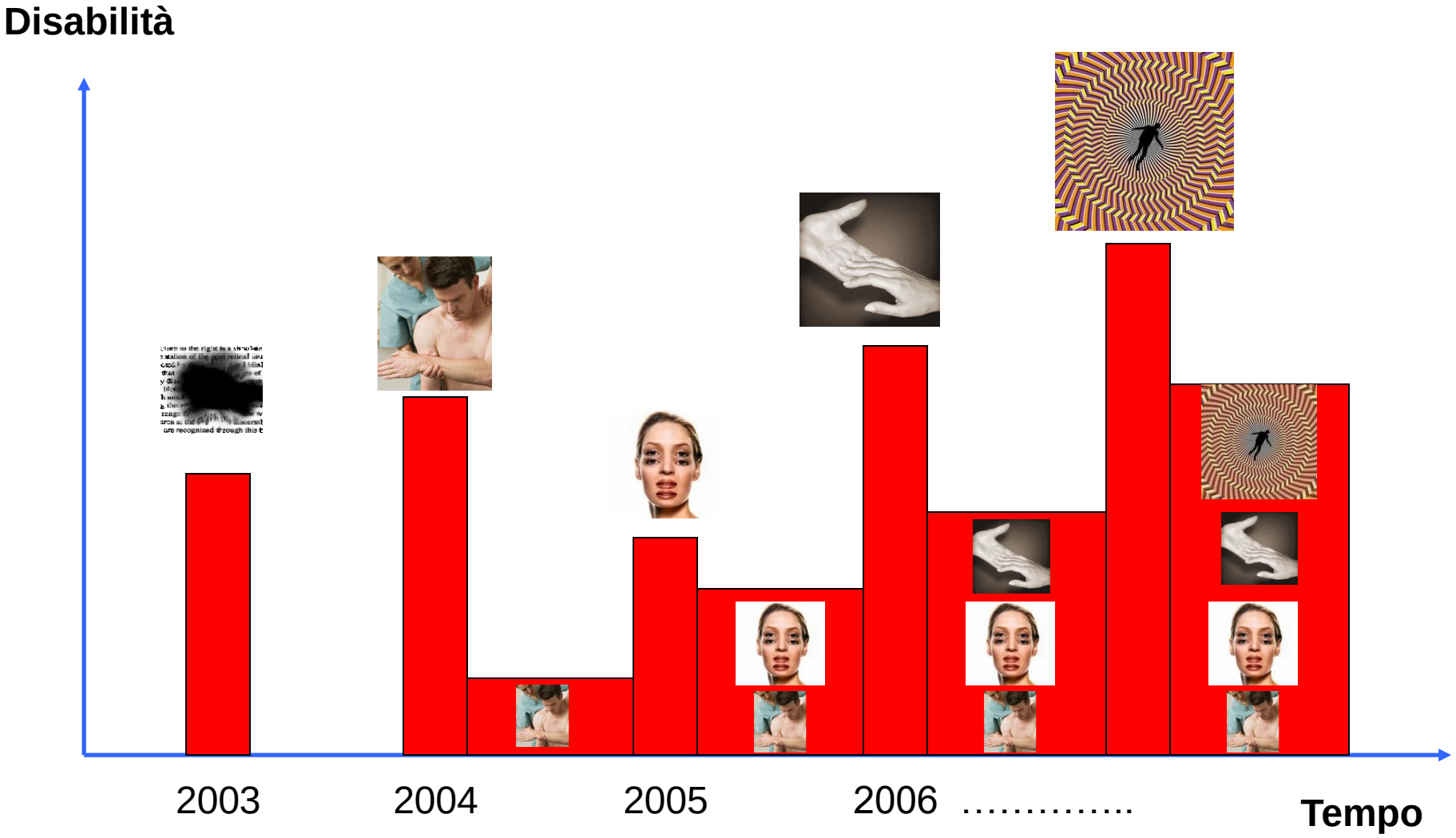


Le differenti

forme di

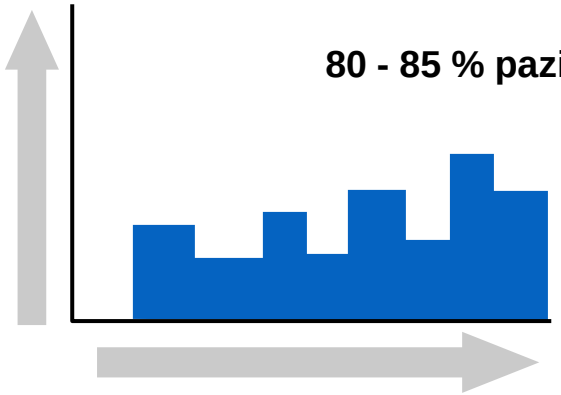
Sclerosi Multipla

La più frequente è la forma Recidivante Remittente



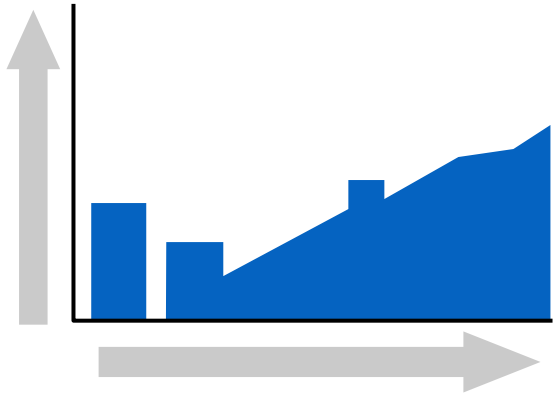
La Sclerosi Multipla:
4 possibili decorsi della patologia

SM recidivante remittente



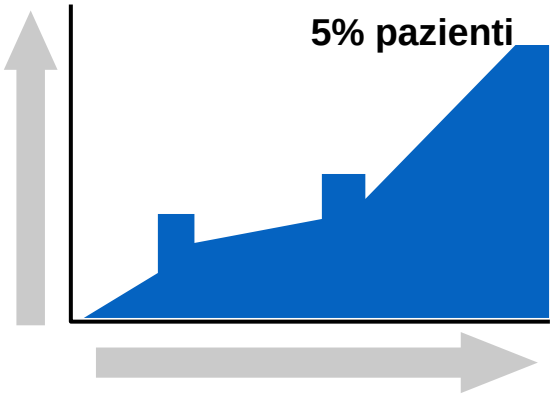
Circa 20 anni

SM secondaria progressiva



SM primaria progressiva

SM progressiva recidivante



SCLEROSI MULTIPLA

- Epidemiologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

Criteri di Schumacher 1965

SPECIAL ARTICLE

New Diagnostic Criteria

SPECIAL REPORT

Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:

2005

Chris H. P

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

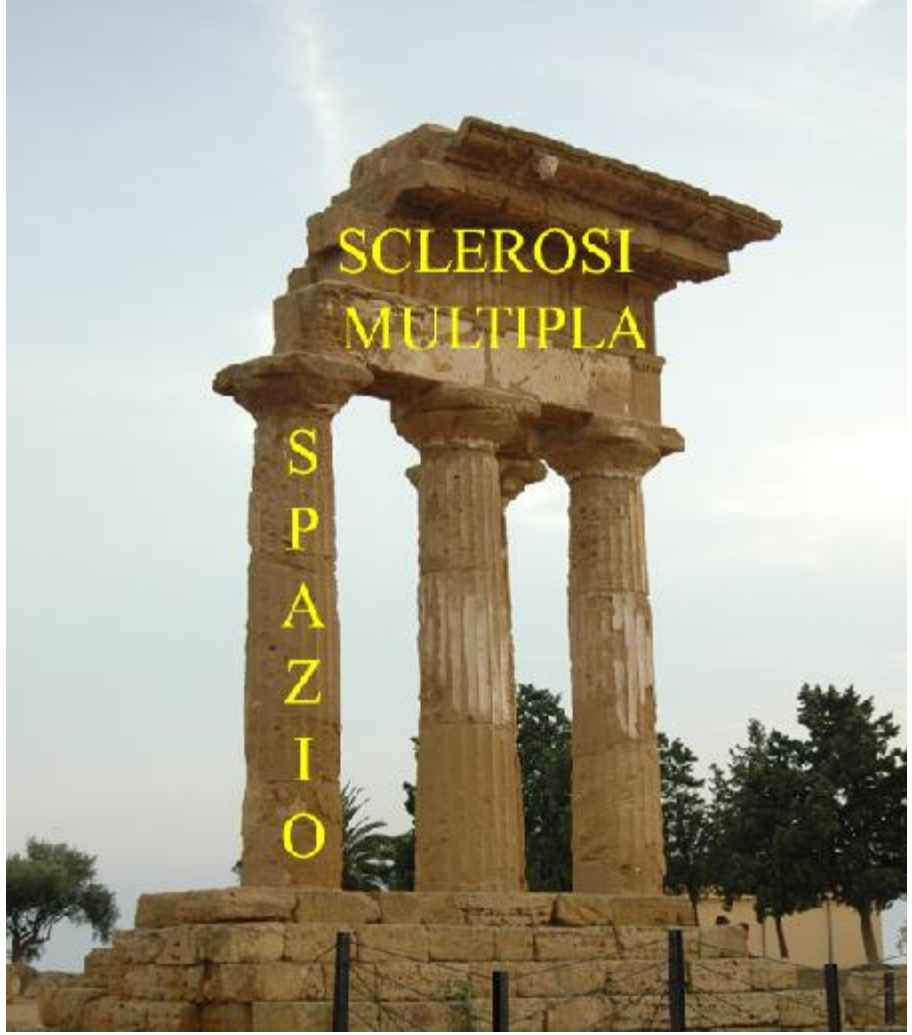
---

Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria

Lancet Neurol 2018; 17: 162–73

Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, Franz Fazekas, Massimo Filippi, Mark S Freedman, Kazuo Fujihara, Steven L Galetta, Hans Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D Lublin, Ruth Ann Marrie,

SCLEROSI
MULTIPLA
SPAZIO
NON ALTRE
DIAGNOSI
TEMPO

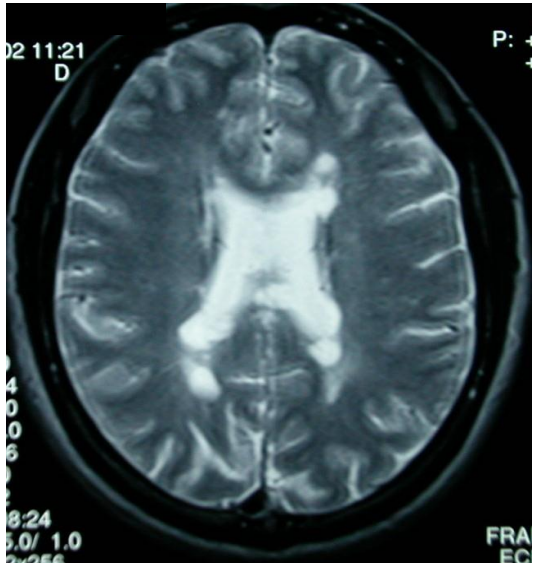

SCLEROSI
MULTIPLA
SPAZIO

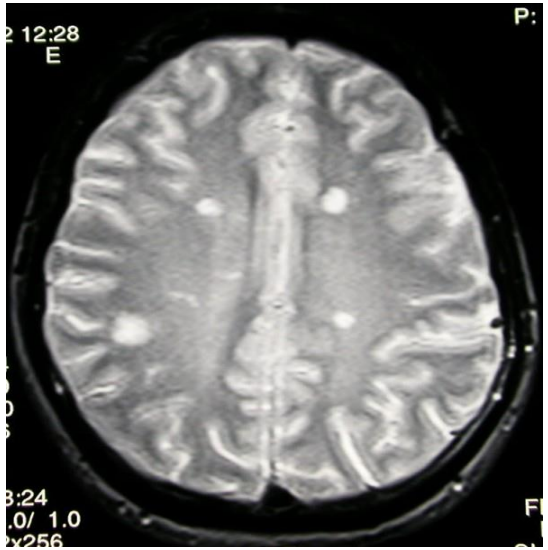
1. Multipla **nello spazio:**

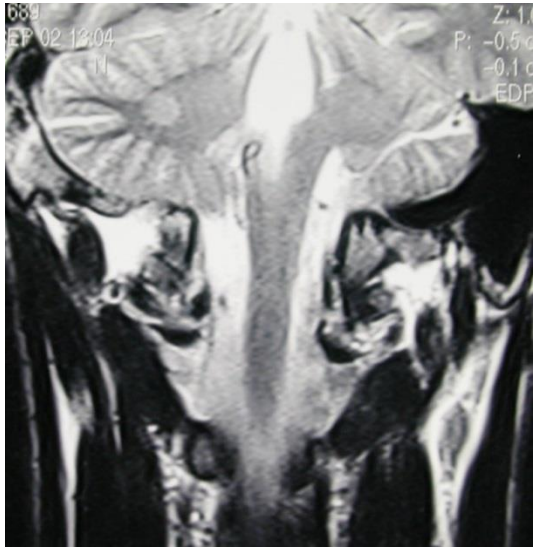
Panel 2: **Recommended 2016 MAGNIMS MRI criteria to establish disease dissemination in space in multiple sclerosis**

Dissemination in space can be shown by involvement* of at least two of five areas of the CNS as follows:

- Three or more periventricular lesions
- One or more infratentorial lesion
- One or more spinal cord lesion
- One or more optic nerve lesion
- One or more cortical or juxtacortical lesion†





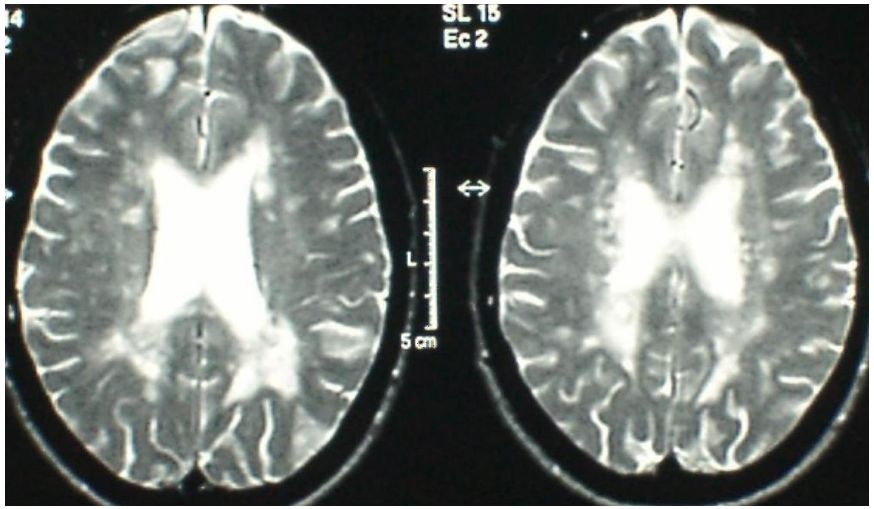


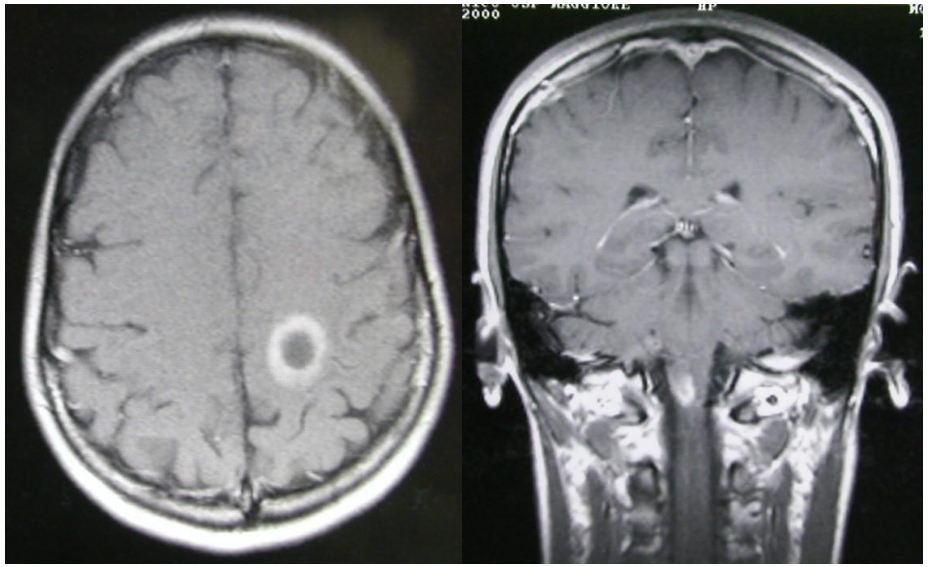
SCLEROSI
MULTIPLA
TEMPO

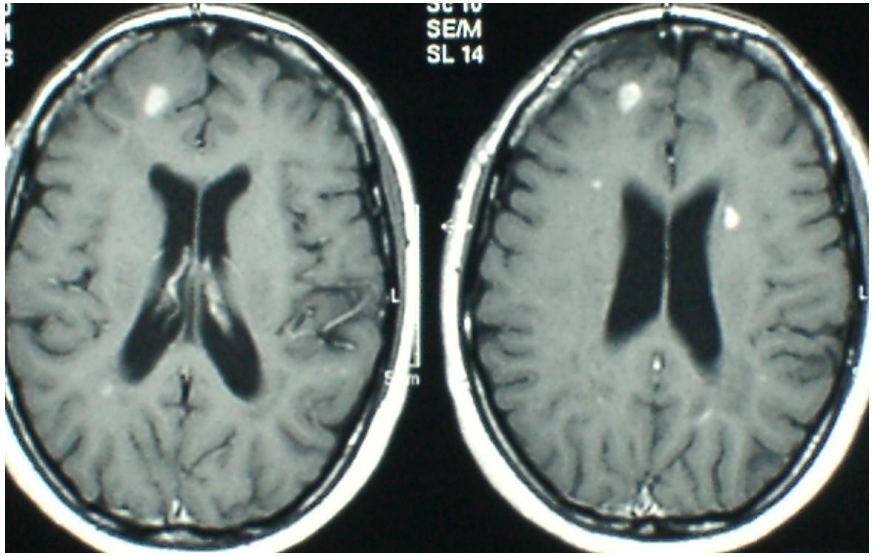
2. Multipla nel tempo:

TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT

DIT Can Be Demonstrated by:
1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

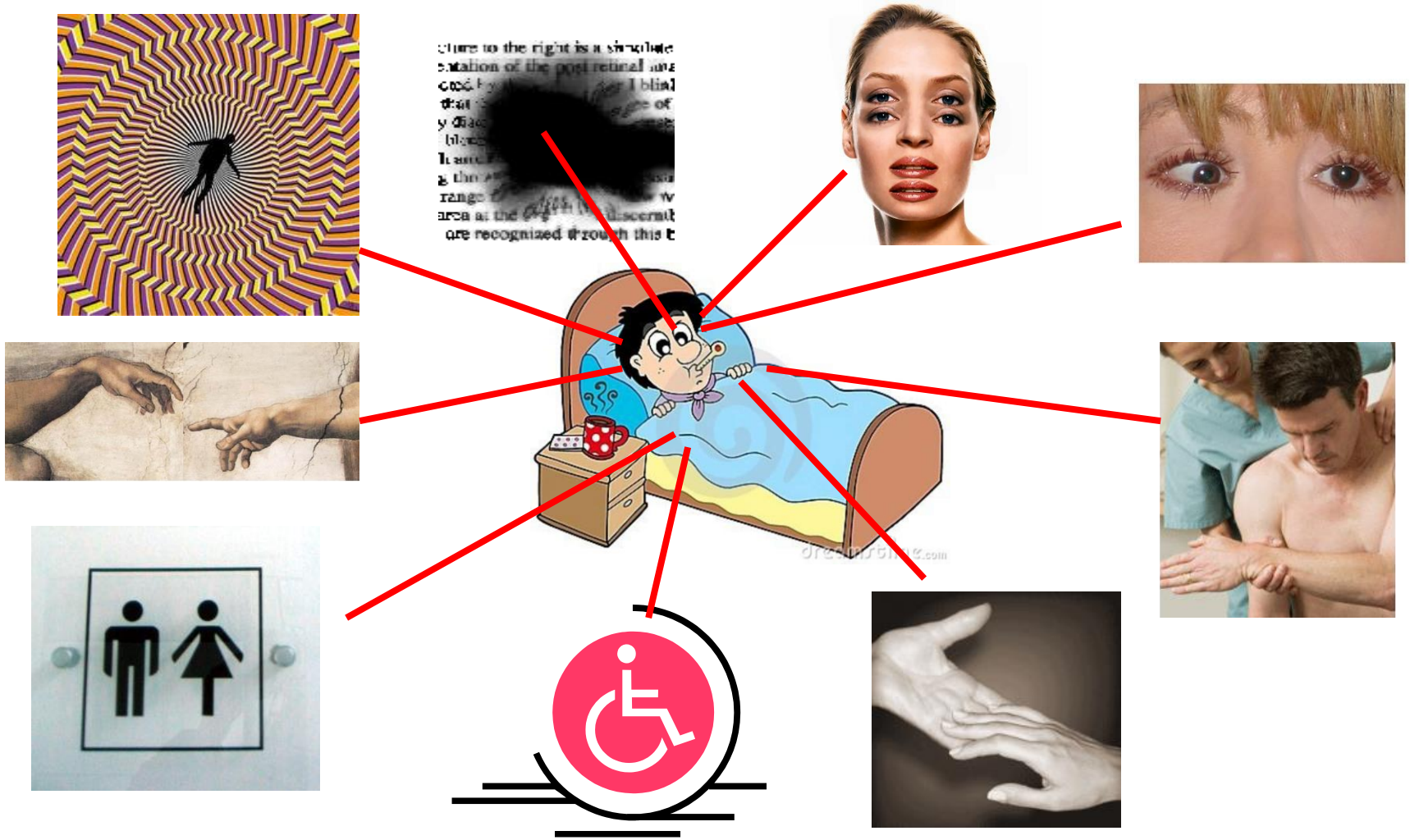




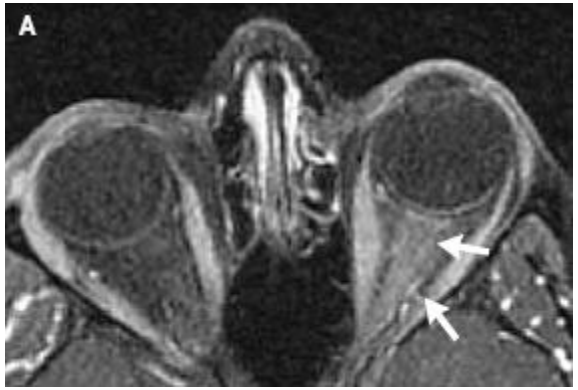


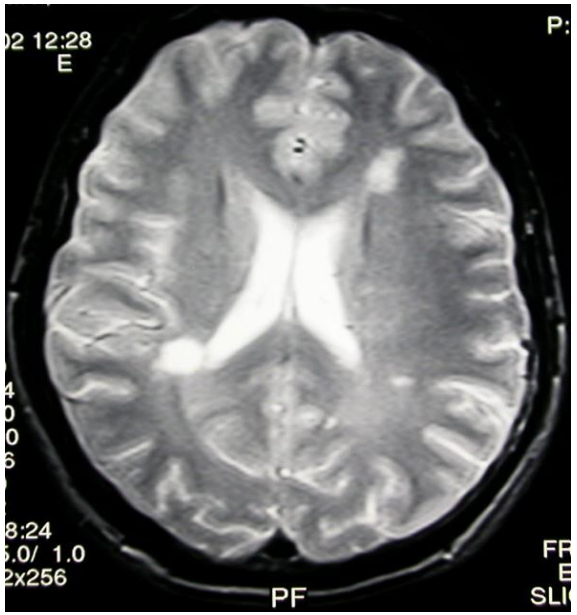
SCLEROSI
MULTIPLA
NO ALTRE
DIAGNOSI

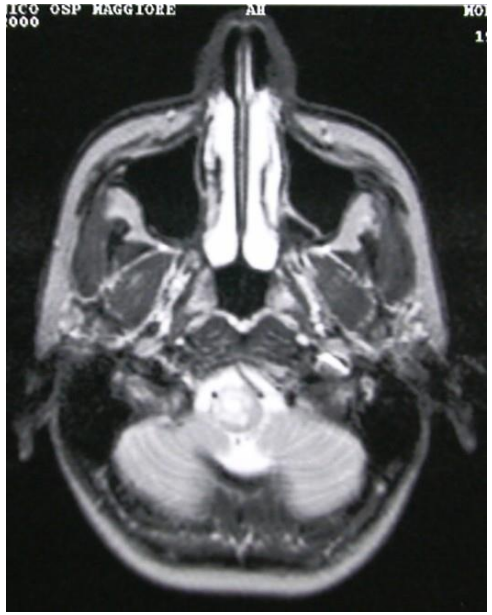
…… nessuno di questi sintomi è patognomonico della SM !!!!

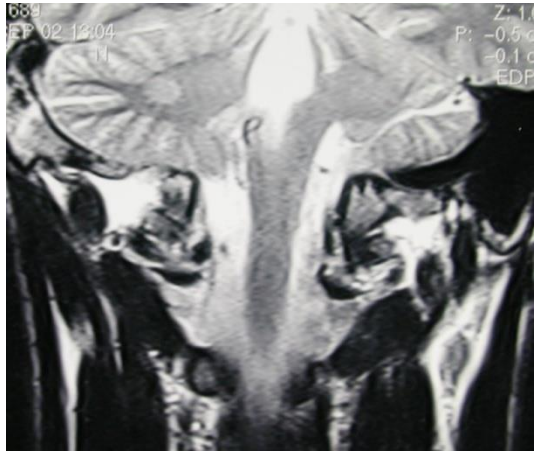


…… nessuno di questi sintomi è patognomonico!!!!



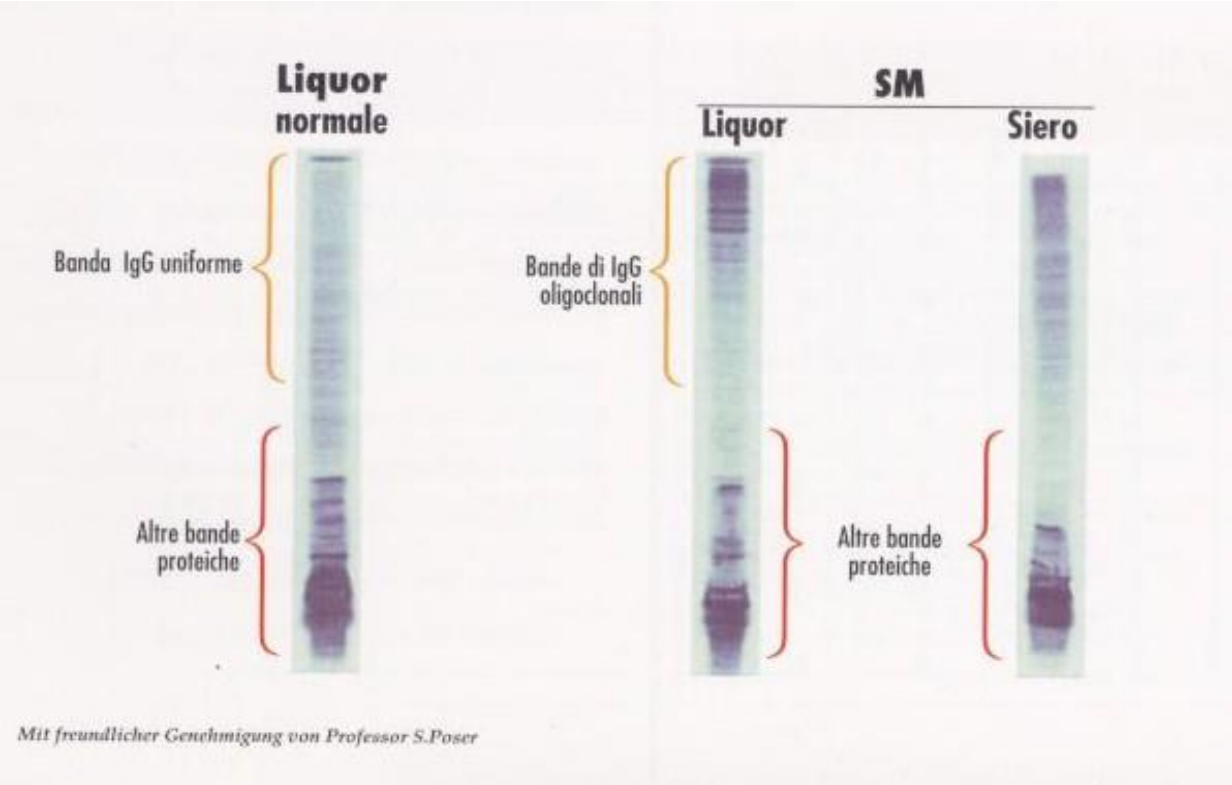




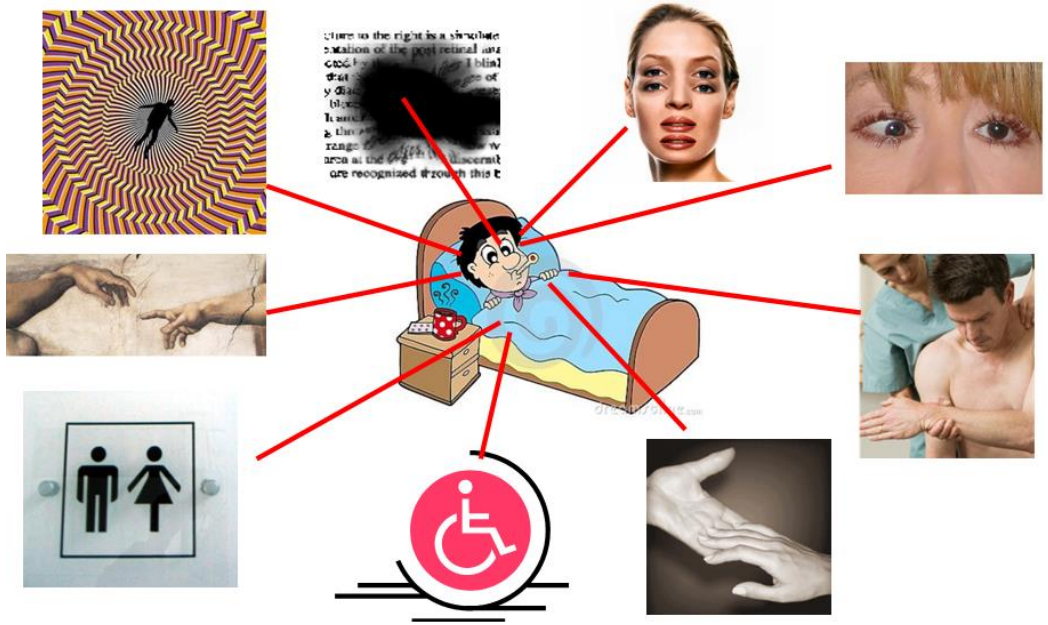


Utile in questi casi l'esame liquorale
Quando l'esame del liquor è positivo?

- Presenza di bande oligoclonali nel liquor e non nel siero
- Presenza di IgG index elevato



La pleiocitosi deve essere minore di 50 cell/mm3

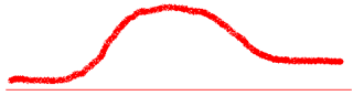


??? SCLEROSI MULTIPLA ????

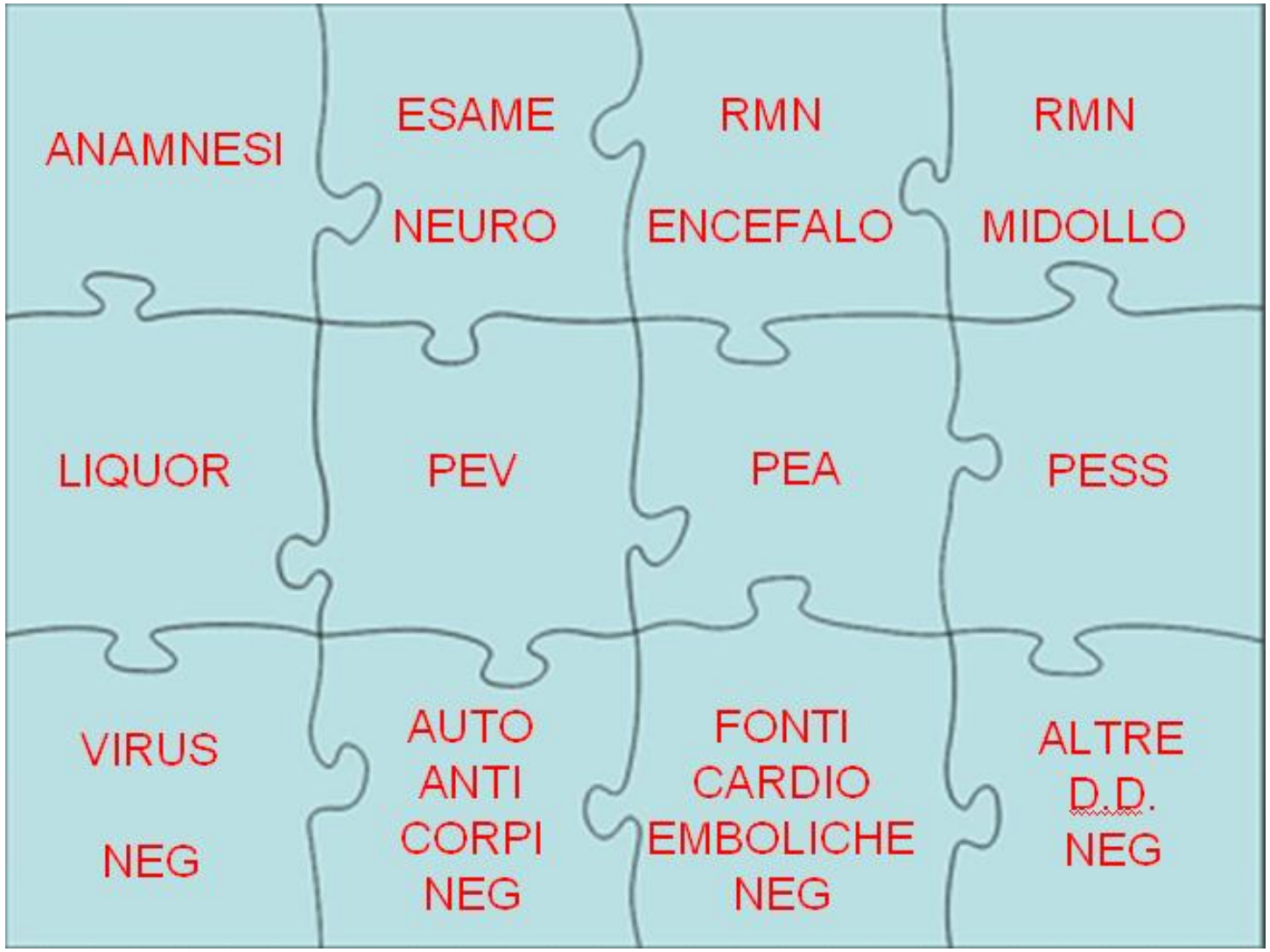
La modalità d'esordio:
nella SM è graduale (ore-giorni)

La durata dei sintomi:
nella SM permangono per almeno 24 h

L'andamento clinico dei sintomi:
tendono a peggiorare nei primi giorni,
si stabilizzano per qualche giorno,
poi non raramente tendono a migliorare



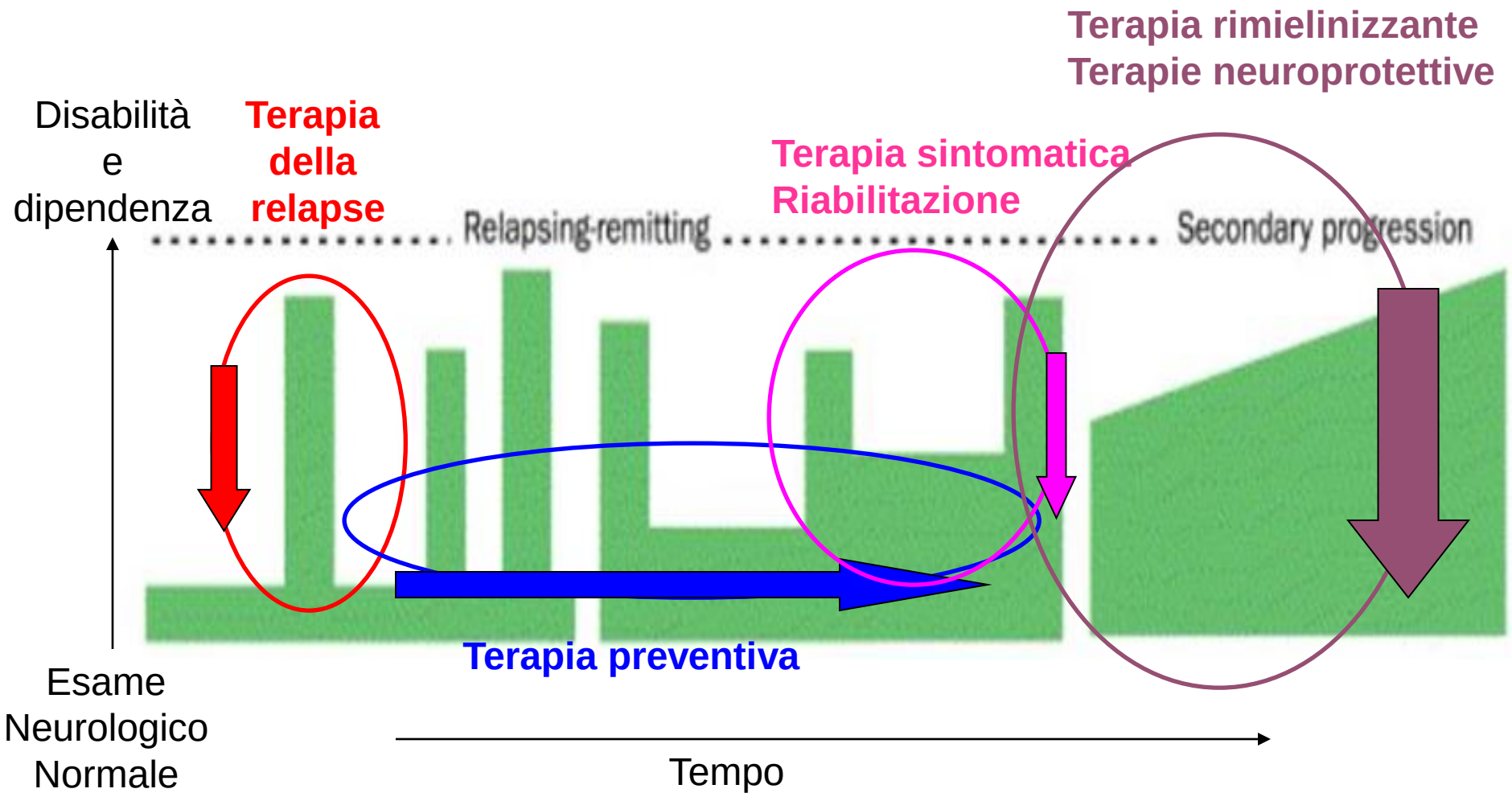
Non c’è un marcatore diagnostico…!!!



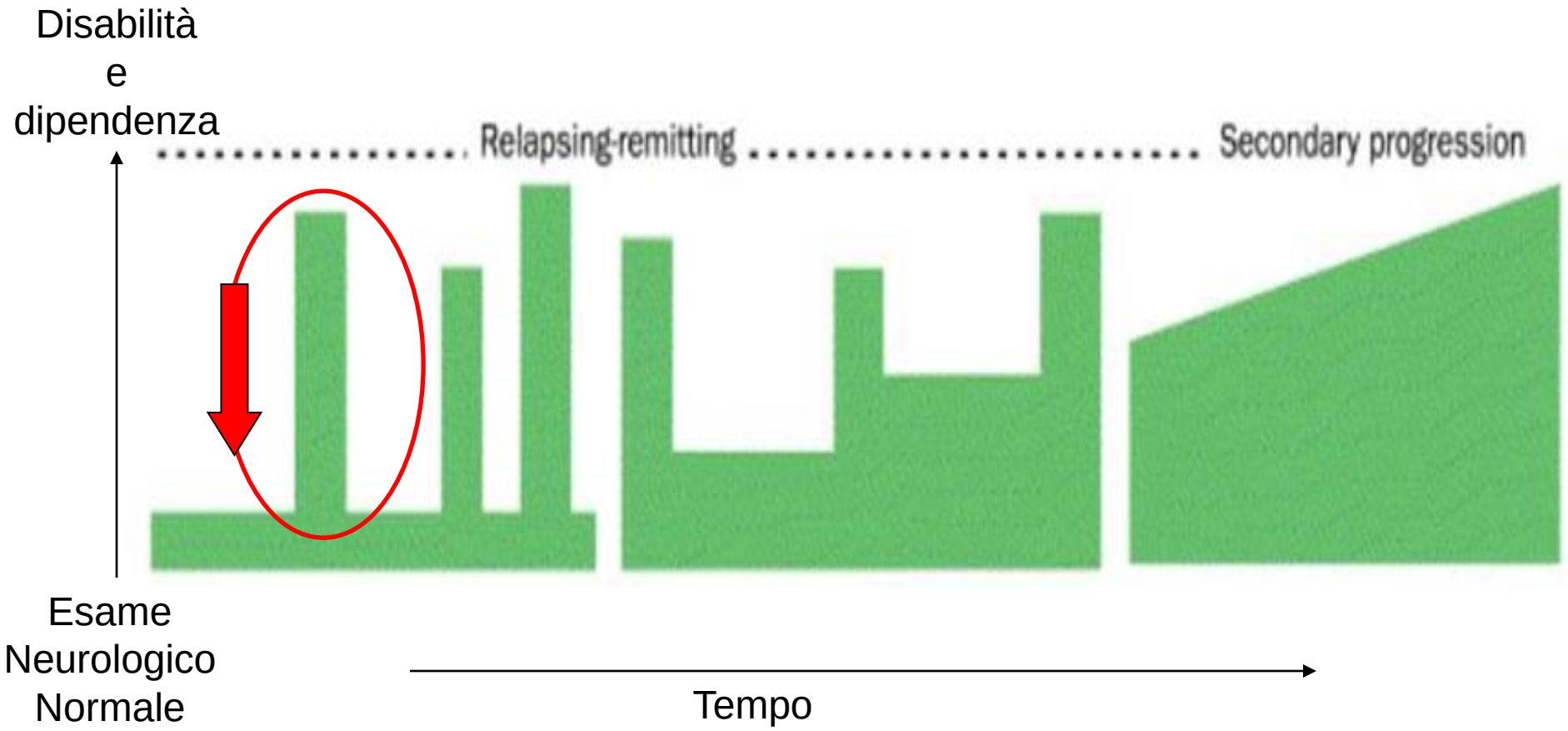
SCLEROSI MULTIPLA

- Epidemiologia
- Patogenesi
- Manifestazioni cliniche
- Diagnosi
- Terapia

Terapie per la SM



Terapia della Relapse



Terapia della Relapse

- Steroidi
- IgEV
- Plasmaferesi

Effetti della terapia steroidea:

- Riduzione dell' infiammazione
- Riduzione dell' edema
- Stabilizzazione della B.E.E.
- Blandi immunosoppressori

Effetti immunologici della terapia steroidea:

- Attività mielinoprotettiva:

Netta riduzione del tessuto nervoso leso, sostanza bianca inclusa, dopo terapia steroidea

- Attività promotrice la rimielinizzazione:

Incremento delle NCAM (neural cell adhesion molecules)

- Attività neuroprotettiva:

Funzione dei neurosteroidi nello sviluppo di oligodendrociti a partire dai loro precursori

Terapia steroidea ev:

- Posologia: Solumedrol 1 gr in F 500 cc
- Durata 3-5 giorni
- Via di somministrazione: e.v.

…. ma diverse evidenze della recente letteratura sembrano suggerire che anche dosi minori e per somministrazioni orali/im possono dare analogo beneficio …

Steroidi

PRO:

Buona efficacia nelle relapse
all'esordio di malattia
(accelerano il recupero e ne aumentano l'entità)

Effetto relativamente rapido

Eseguibile anche in gravidanza

CONTRO:

Non competa efficacia,
in particolare
nelle fasi avanzate

Effetto non permanente

NON riducono il numero di successive ricadute

Effetti collaterali:

Gastralgie
Insonnia
Vampate di calore
Agitazione psico-motoria
Palpitazioni
Sensazione metallica
Sequele cardiache anche gravi

Terapia della Relapse

- Steroidi
- IgEV
- Plasmaferesi

Effetti della terapia con IgEV:

- Effetto immunomodulante

Efficacia:

Studi clinici sembrano indicare una possibile azione nel migliorare deficit apparentemente permanenti

IVIG promuovono il recupero del visus nei pz con una apparente perdita della acuità visiva in seguito a Neurite Ottica (VanEngelen et al, 1992) (non confermato da altri studi)

Dosi:

0.4 gr/kg/die per 5 giorni

Effetti collaterali:

Cefalea, Rischio trombosi e flebiti, allergie

Efficacia immunomodulante:

IVIG può essere un trattamento delle recidive post-partum

IVIG previene le riacutizzazioni nel puerperio

NON efficace nel prevenire relapse e progressione

Terapia della Relapse

- Steroidi
- IgEV
- Plasmaferesi

Effetti della plasmaferesi:

- Rimuove sostanza circolanti con PM > 15.000 dalton

Efficacia:

Alcuni studi indicano efficacia nelle forme "catastrofiche" non responsive ad alte dosi di steroidi

Dosi:

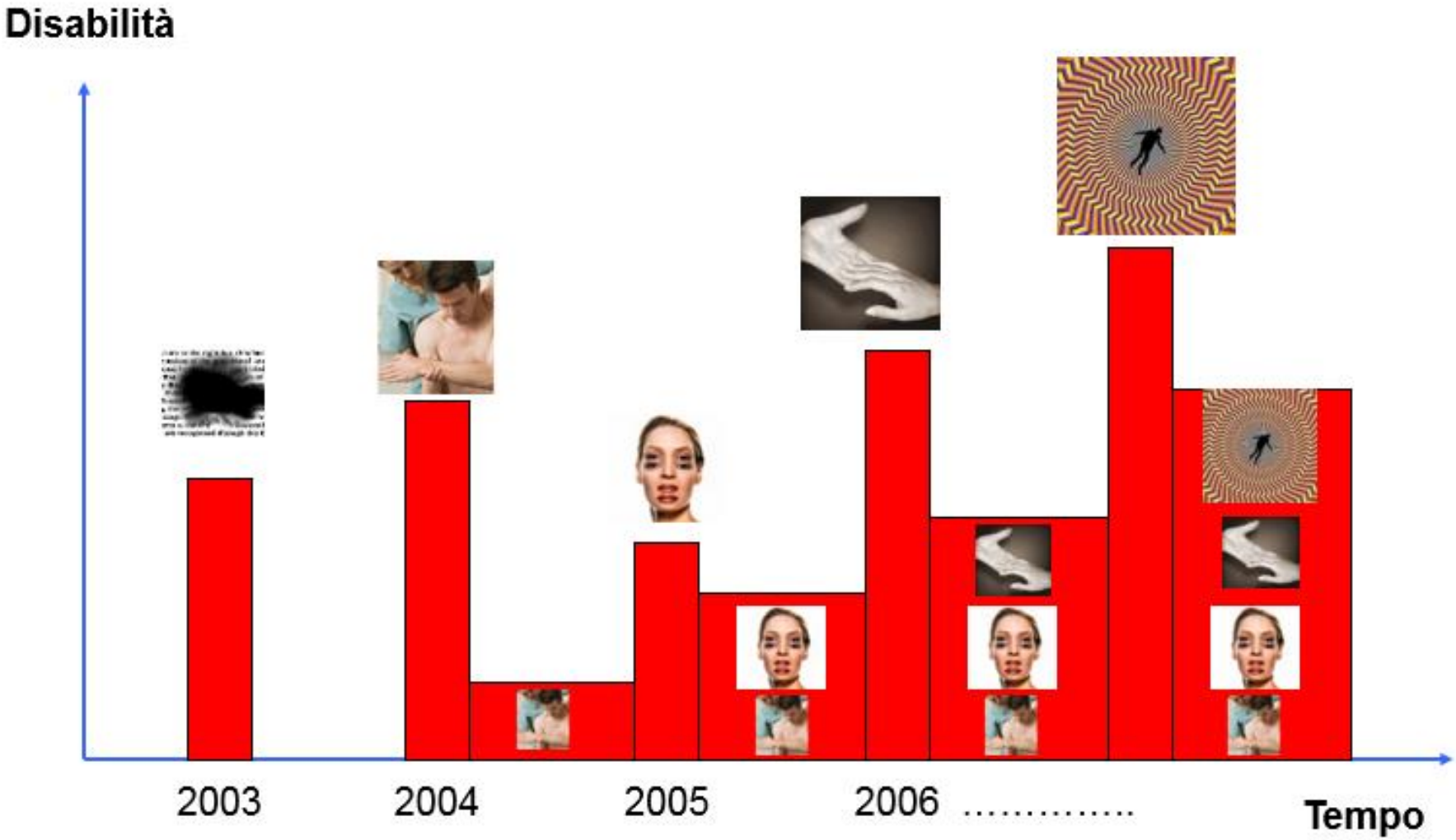
7 cicli a giorni alterni

Effetti collaterali:

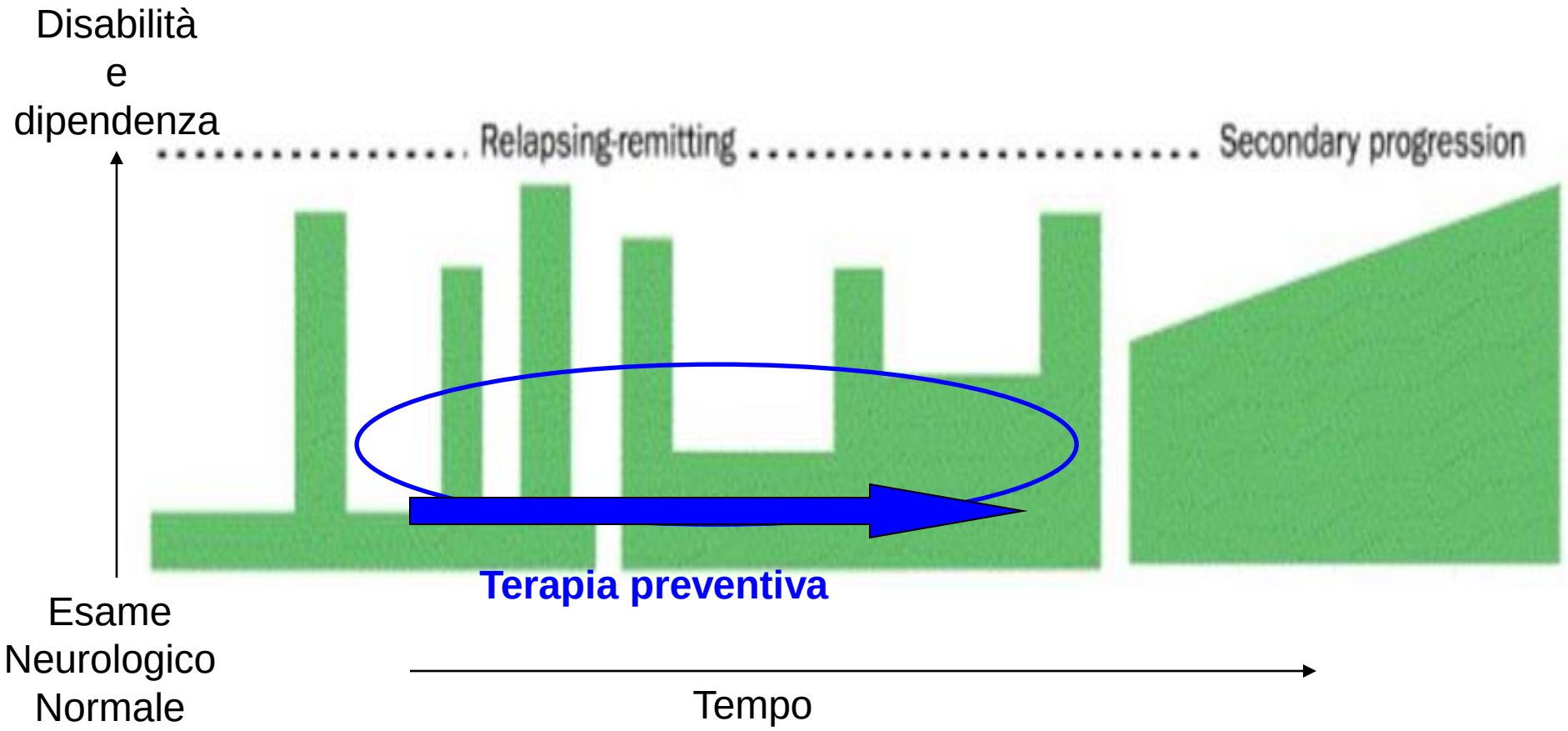
Ipotensione, trombo-flebiti, reazioni allergiche

Efficacia immunomodulante:

NON efficace nel prevenire relapse e progressione


Disabilità
2003
2004
2005
2006 ……
Tempo

Terapie preventive



NEUROLOGIA

PRINCIPI DI DIAGNOSTICA E TERAPIA

PAOLO PINELLI

CEA Casa Editrice Ambrosiana
1985

La terapia delle sindromi demielinizzanti

La terapia immunosoppressiva viene impiegata con l'obiettivo di sopprimere le reazioni immunitarie che, come abbiamo visto, svolgono una azione importante nella patogenesi di queste malattie.

I trattamenti a breve termine con ACTH (fino a 100 U.I. al giorno i.m.), con Prednisone (fino a 100 mg al giorno per os), o con Desametazone (fino a 16 mg al giorno i.m.) possono avere effetto favorevole sulle riacutizzazioni. I cortisonici possono agire inibendo la liberazione di enzimi lisosomiali a livello delle placche, diminuendo l'edema perifocale, migliorando la conduzione degli impulsi a livello delle fibre demielinizzate, ripristinando la normale permeabilità dei capillari ematici e diminuendo la sintesi di anticorpi da parte dei linfociti T. Con ogni probabilità prevalgono gli effetti antiinfiammatori, antiedemigeni e vascolari su quelli immunosoppressori.

La somministrazione di preparati cortisonici per via endorachidea non sembra apportare particolari vantaggi e presenta il rischio di reazioni meningee.

L'impiego di farmaci corticosteroidei per lunghi periodi di tempo (fino a 2 anni), naturalmente a dosi più basse, non pare in grado di ridurre il rischio di ricadute.

Qualche effetto in questo senso sembra avere, invece, l'azatioprina (fino a 2 mg/kg al giorno per os) o la Ciclofosfamide; il rischio di neoplasie, documentato nell'impiego a lungo termine, limita l'utilizzo di questi ultimi farmaci nella SM.

La possibilità che la SM sia in relazione con un agente virale «persistente» ha fornito le basi razionali per una terapia immunostimolante: con il levamisolo o l'isoprinosina non sono stati ottenuti risultati favorevoli. D'altra parte le ricerche con il Transfer-factor o con l'Interferon attendono ulteriori conferme dopo utilizzazione per periodi di tempo più prolungati e in casistiche più vaste.

Effetti benefici possono essere ottenuti con la stimolazione elettrica del midollo spinale tramite elettrodi a dimora, soprattutto in pazienti in fasi avanzate e sul controllo sfinterico.

Molto importante rimane la terapia sintomatica e la fisioterapia.

Fra i farmaci di più comune impiego ricordiamo gli antispastici (Baclofen, fino a 75 mg al giorno; Dantrolene fino a 150-200 mg al giorno), i miorilassanti e, di volta in volta, le misure più utili per migliorare le funzioni vescicali, per controllare il tono dell'umore, per dominare la comparsa di convulsioni e così via.

La dieta deve essere completa ma non troppo abbondante, evitando di assumere sostanze potenzialmente tossiche, come l'alcool etilico. Non è stato dimostrato alcun effetto positivo dopo assunzione di diete particolari con aggiunta di acido linoleico, con prevalenza di grassi vegetali o senza glutine.

Cenni storici:

Negli anni ‘80 uno studio pilota esaminava l’efficacia dell’interferone beta naturale per via intratecale

Multicentre double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis.

Jacobs L, Lancet 1986

Trail randomizzato, in doppio cieco, placebo-controlled, della durata di 2 anni, multicentrico con somministrazione intratecale di “natural human fibroblast interferon” (IFN-B)

IFN-B era somministrato con 9-10 punture lombari in 6 mesi di studio, e il paziente veniva monitorizzato per 2 anni.

Efficace nel ridurre le riesacerbazioni nelle in RR-SM

Nel 1993 prima pubblicazione su INF beta(1b) in MS:

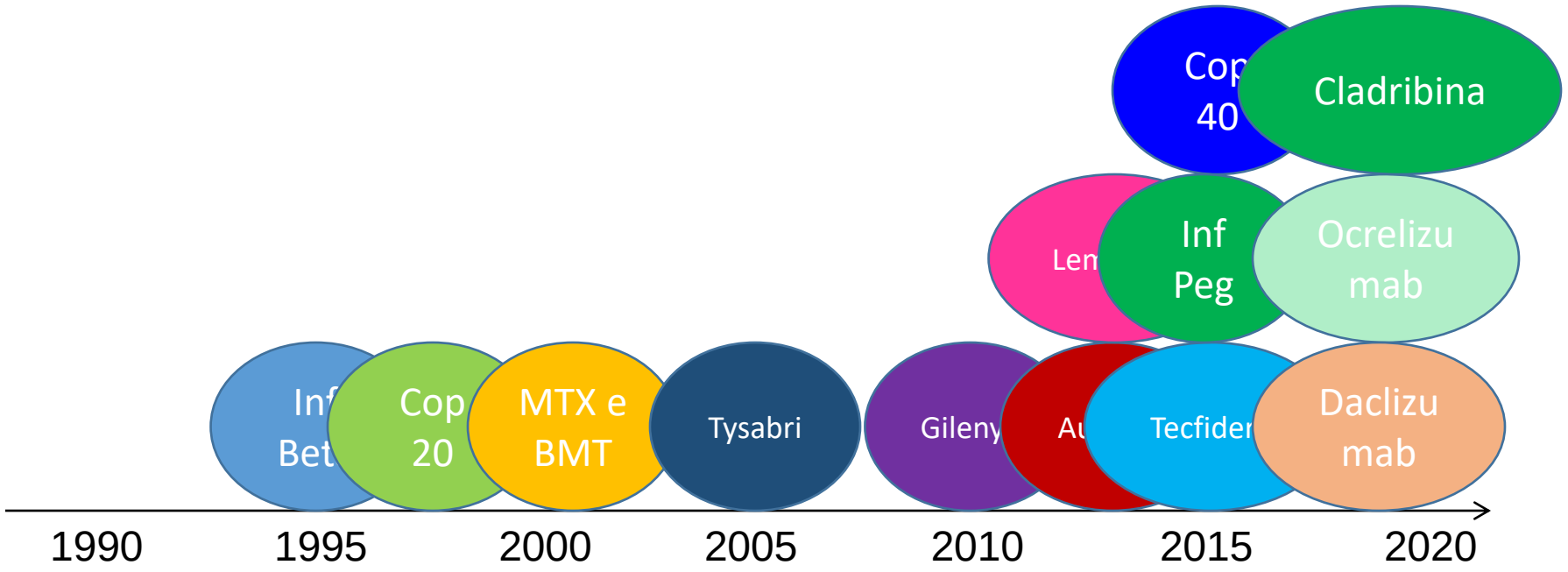
INFB1b 250 ygr (8MUI) vs Placebo:

- **riduzione relapses del 34% ($p < 0.0001$)**

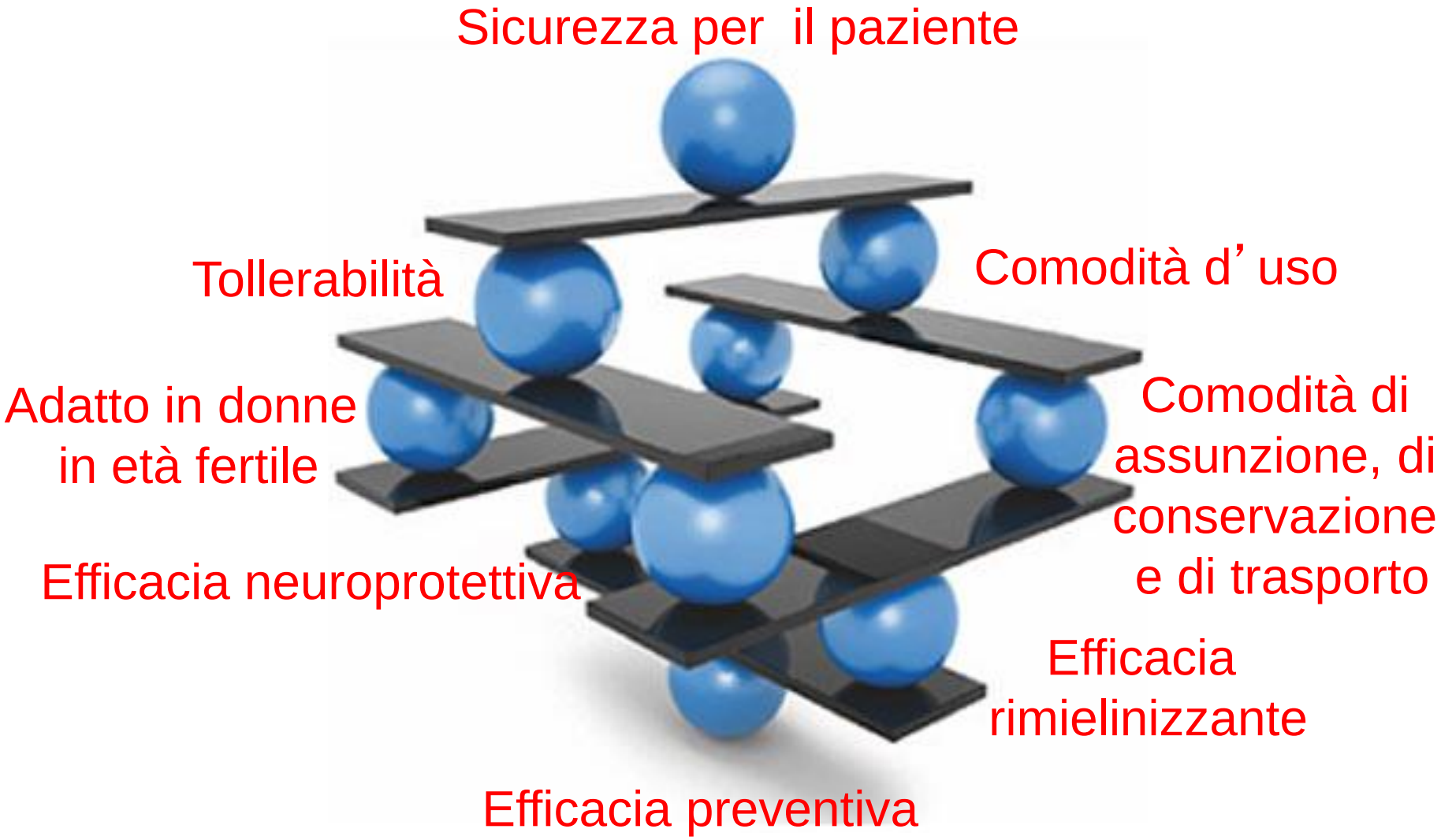
- **riduzione del numero medio di lesioni attive alla RMN del 83%**

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group
Paty DW, Neurology 1993

Terapie immunomodulanti



L’equilibrio della terapia per la sclerosi multipla: per ogni paziente il proprio farmaco!

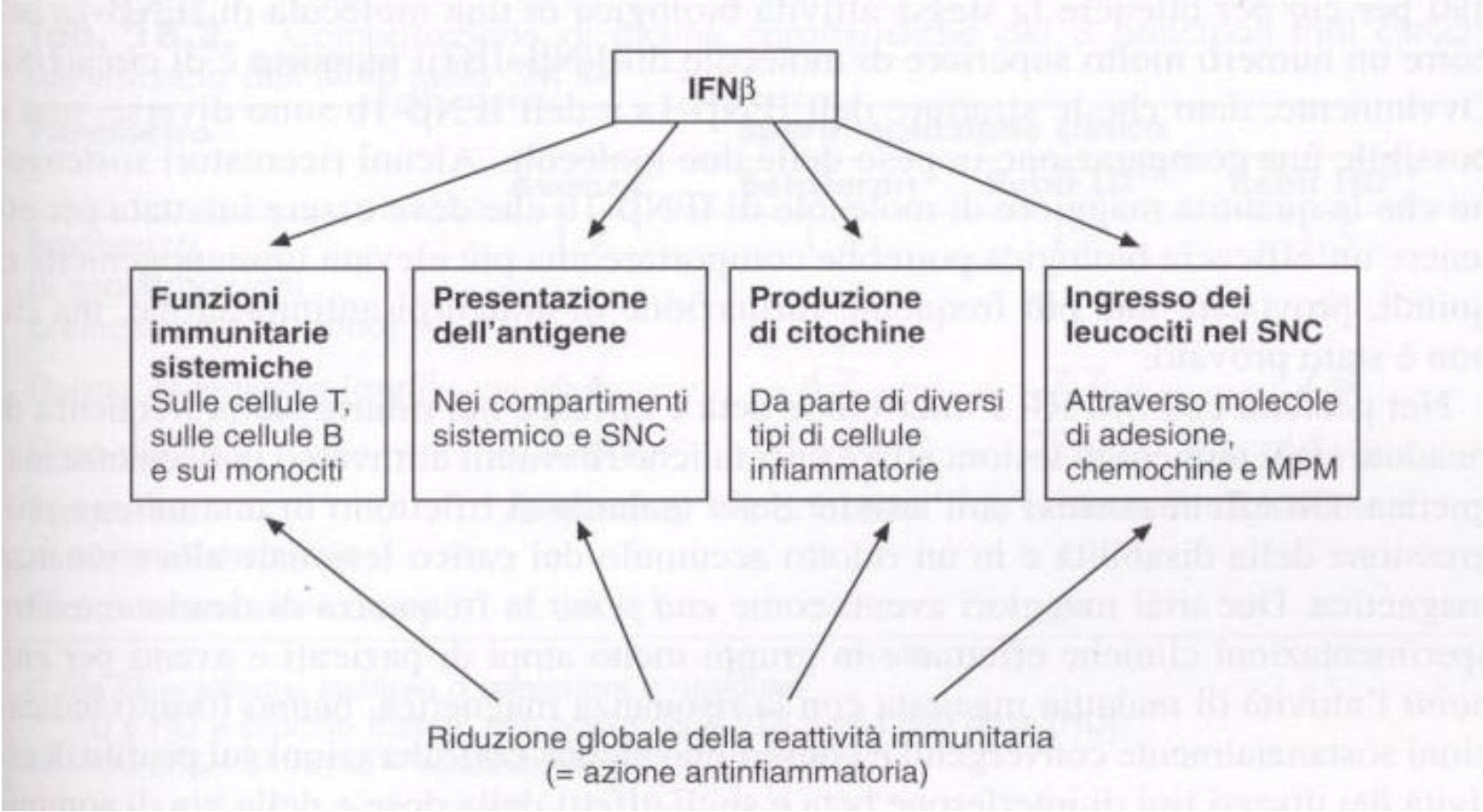


Terapie preventive: pro e contro

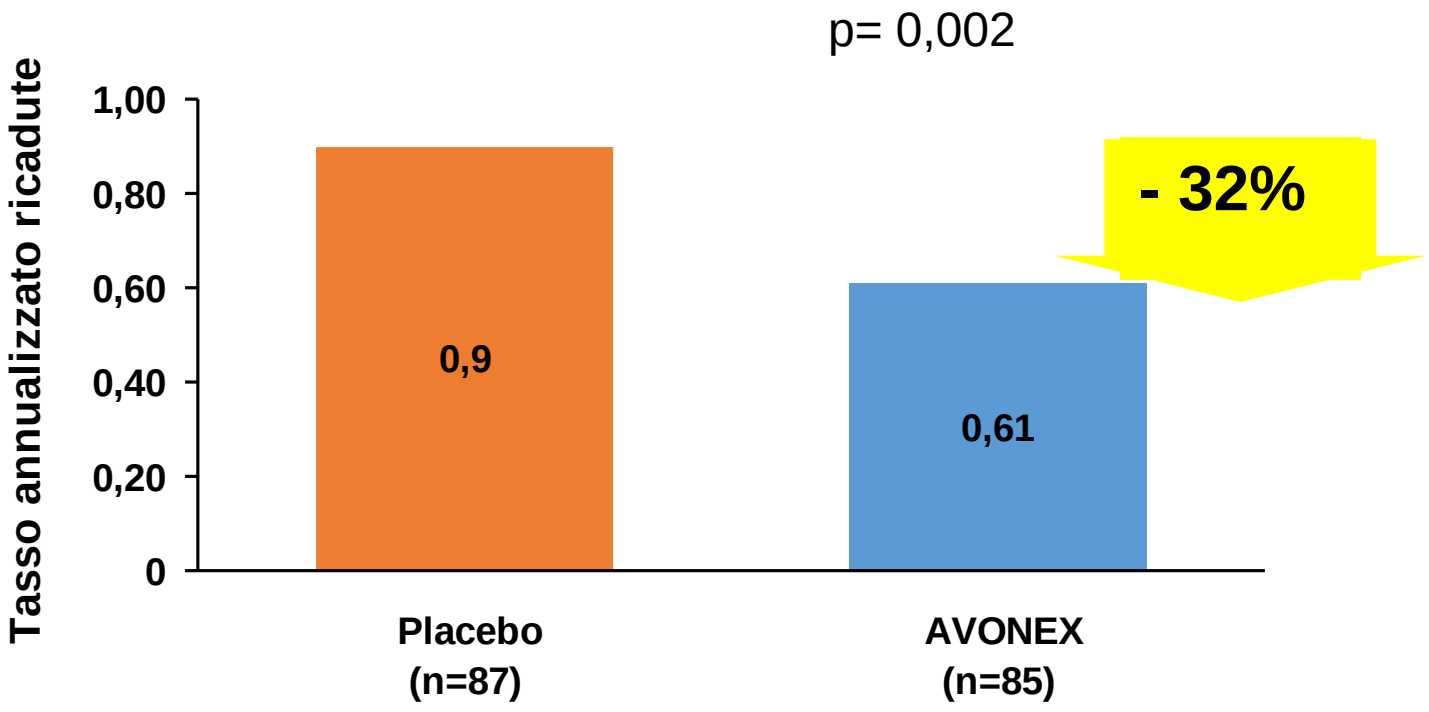
IFN Beta disponibili

	IFN Beta 1a AVONEX	IFN Beta 1a REBIF	IFN Beta 1b BETAFERON EXTAVIA	INF Beta 1° PLEGRIDY
Dose terapeutica	30 mcg (6MUI)	22 mcg (6MUI) 44 mcg (12MUI)	250 mcg (8MUI)	63 e 94 mcgr 125 mcgr
Via di somministrazione	i.m.	s.c.	s.c.	s.c.
Frequenza di somministrazione	1 volta/sett	3 volte/sett	a giorni alterni	2 / mese
Presentazione	Siringhe preriempite e penna	Siringhe preriempite, penna e cartuccia	fiala e diluente	Siringhe preriempite e penna

Interferoni: meccanismo d'azione



Interferon Beta 1 a i.m.
Efficacia nelle relapse



Jacobs et al. *Ann Neurol.* 1996;39:285.

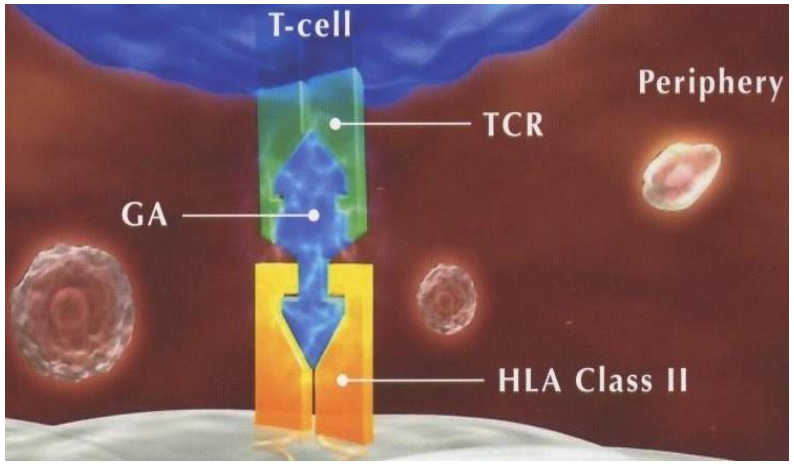
Effetti collaterali

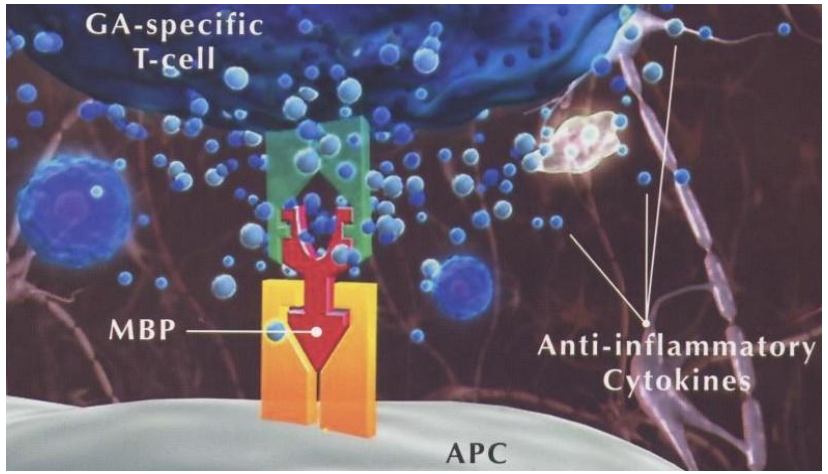
- ✓ Sindrome simil-influenzale
- ✓ Linfopenia e trombocitopenia
- ✓ Reazione nel sito di iniezione (fino alla necrosi cutanea)
- ✓ Tiroiditi
- ✓ Aumento delle transaminasi (fino ad epatossicità)
- ✓ Depressione
- ✓ Aumento della spasticità

Glatiramer acetato

Sale acetato di mistura di polipeptidi sintetici costituito da sequenze casuali, in proporzione fissa, di 4 aminoacidi: Alanina, Lisina, Tirosina, Ac Glutammico

Funziona come bersaglio alternativo alla mielina del SNC

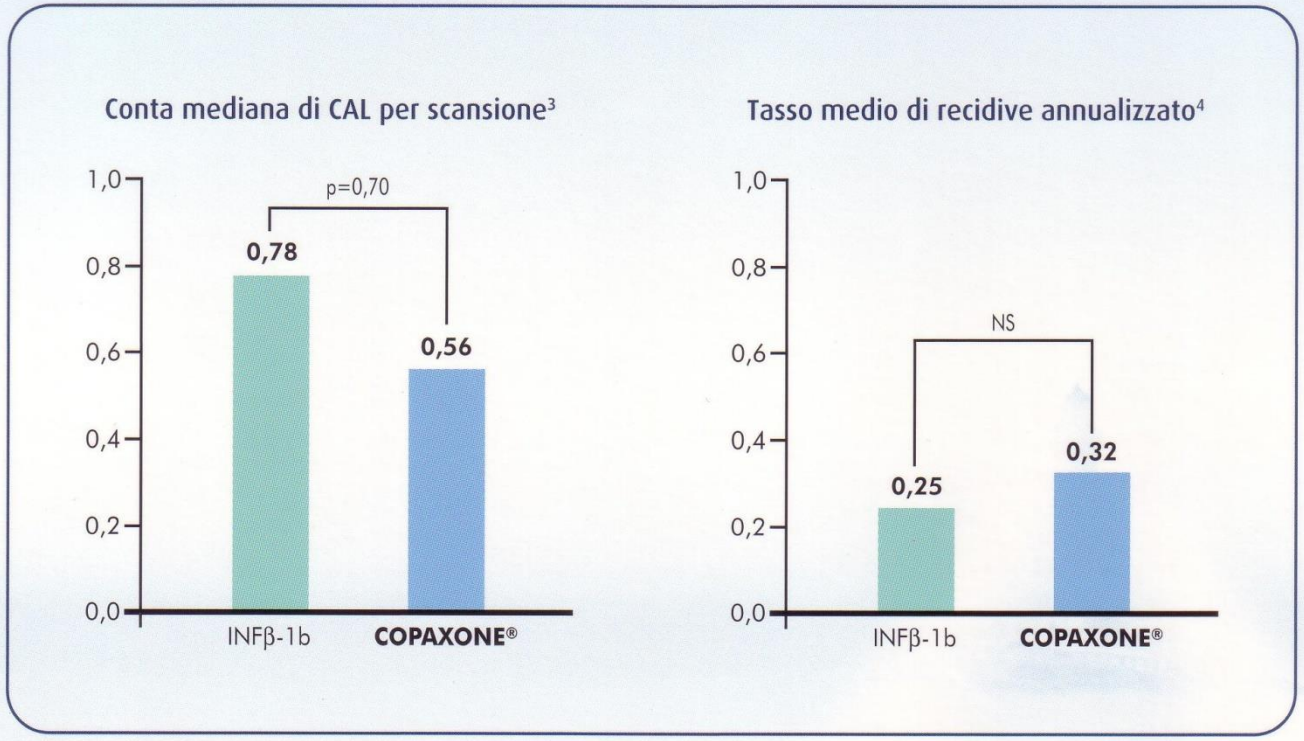




DOSE: 20 mg FREQUENZA SOMMINISTRAZIONE: 1 s.c./die

DOSE: 40 mg FREQUENZA SOMMINISTRAZIONE: 3 s.c./sett

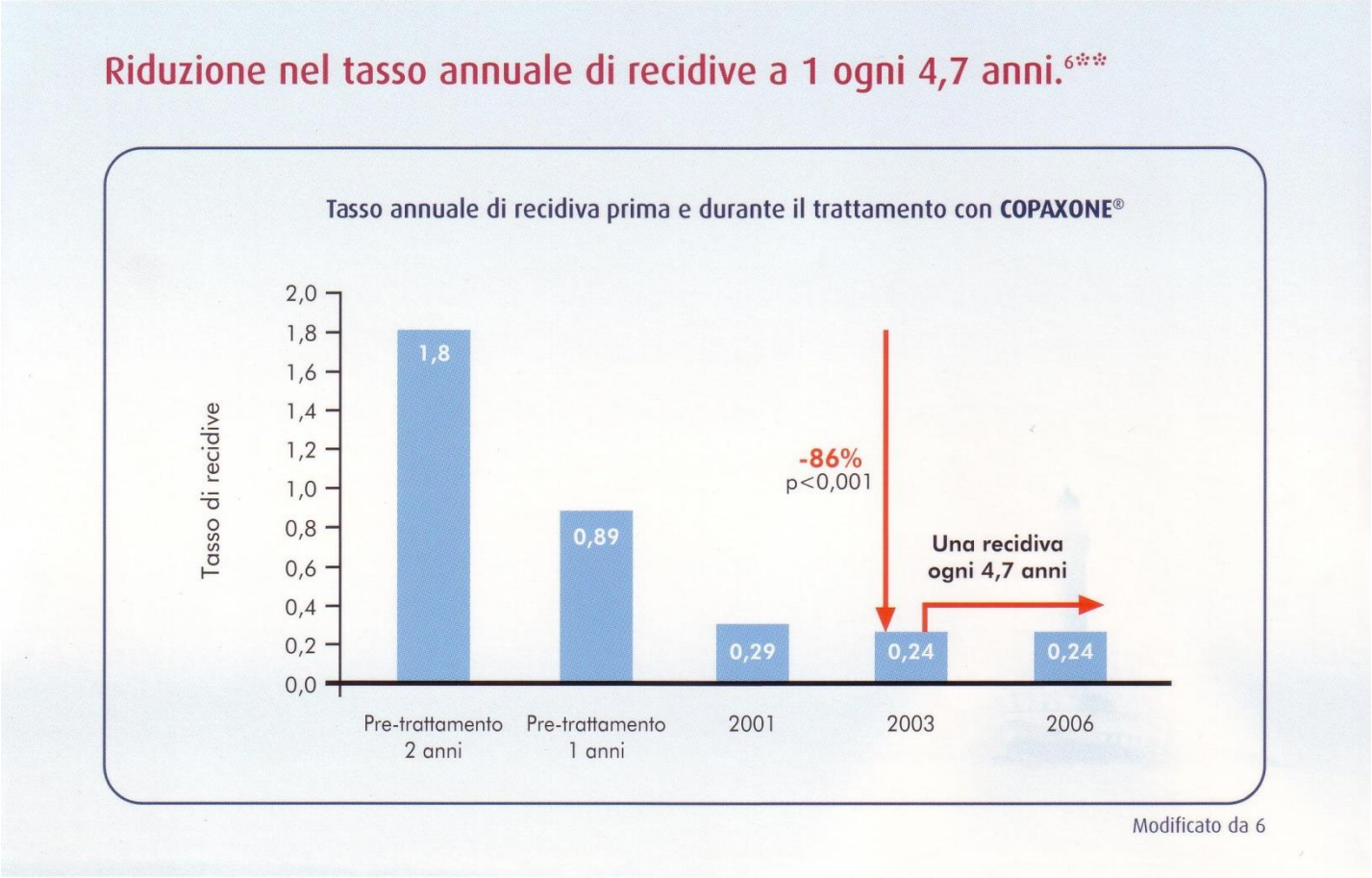
COPAXONE
È RISULTATO UGUALMENTE EFFICACE A INTERFERON BETA
NEI TRAIL COMPARATIVI DIRETTI



Elaborato da 3,4: rappresentazione grafica di dati numerici.

Benefici nel lungo periodo

Dopo un decennio di utilizzo Copaxone riduce il tasso di recidive
a circa una recidiva ogni 5 anni
Più del 90% dei pazienti cammina ancora senza assistenza dopo
un decennio di trattamento con Copaxone



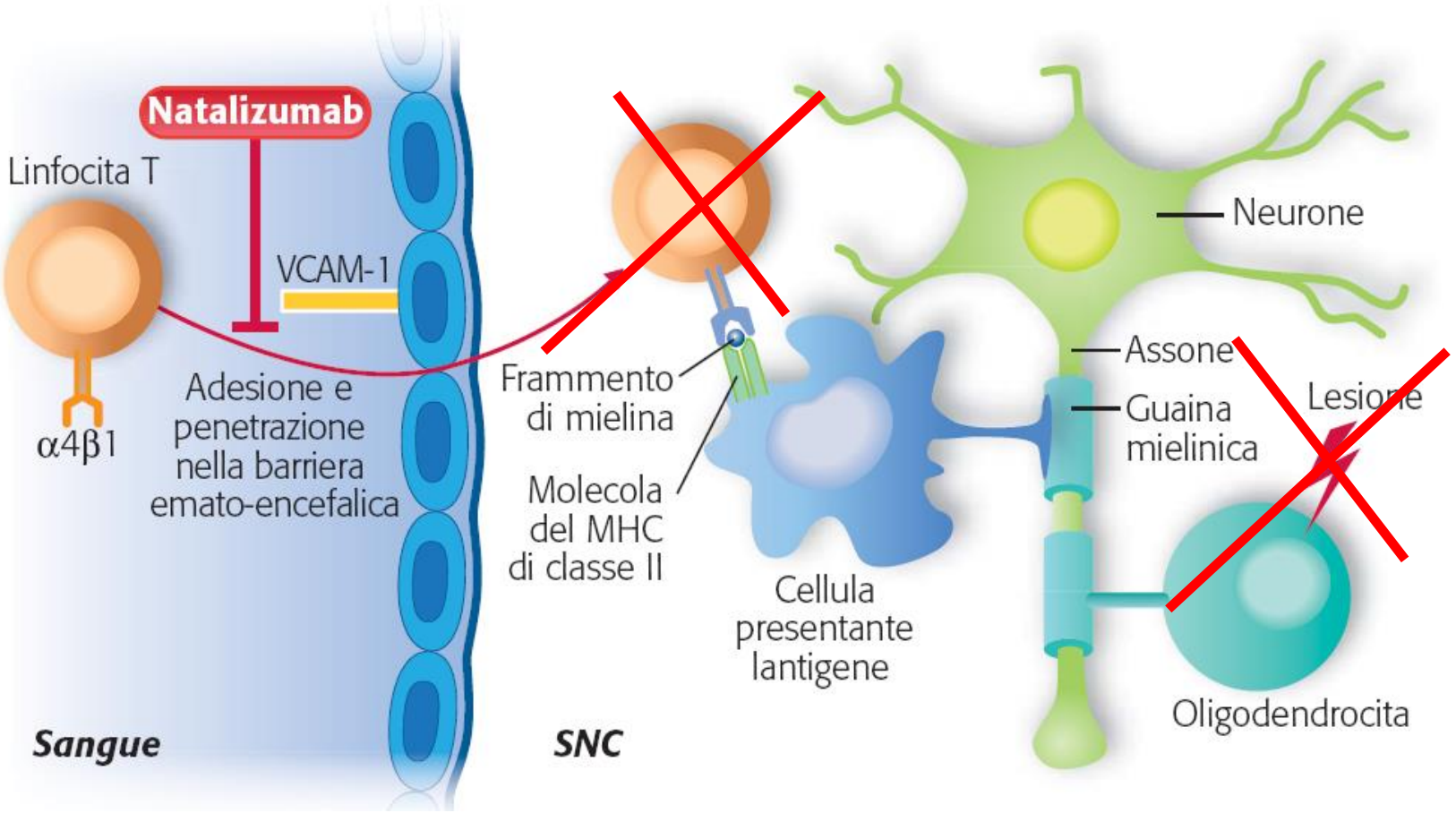
Effetti collaterali:

- Generalmente ben tollerato

- Reazioni locali di grado moderato nel sito di iniezione
  (eritema, prurito, lipoatrofia, dolore, infiammazione)
- Crisi post-iniezione
  (senso di oppressione toracica, agitazione, palpitazioni, vasodilatazione cutanea diffusa)
  Durata: 10'-30' Risoluzione spontanea

- NON teratogenico in animali
- NON teratogenico nè abortivo nelle donne

Tysabri



Cannella B, et al. *Ann Neurol.* 1995;37:424-435; TYSABRI® US Prescribing Information, 2004;

Yednock TA, et al. *Nature*. 1992; 356:63-66.

TYSABRI: natalizumab (anticorpo monoclonale)

Primo farmaco sviluppato specificatamente per contrastare la SM

In commercio in Italia dal: 2007

Meccanismo di azione: blocca linfociti fuori dalla barriera ematoencefalica (non riescono ad entrare nel Sistema Nervoso Centrale). Potente azione antinfiammatoria

Efficacia: tra i farmaci più efficaci nel contrastare la SM

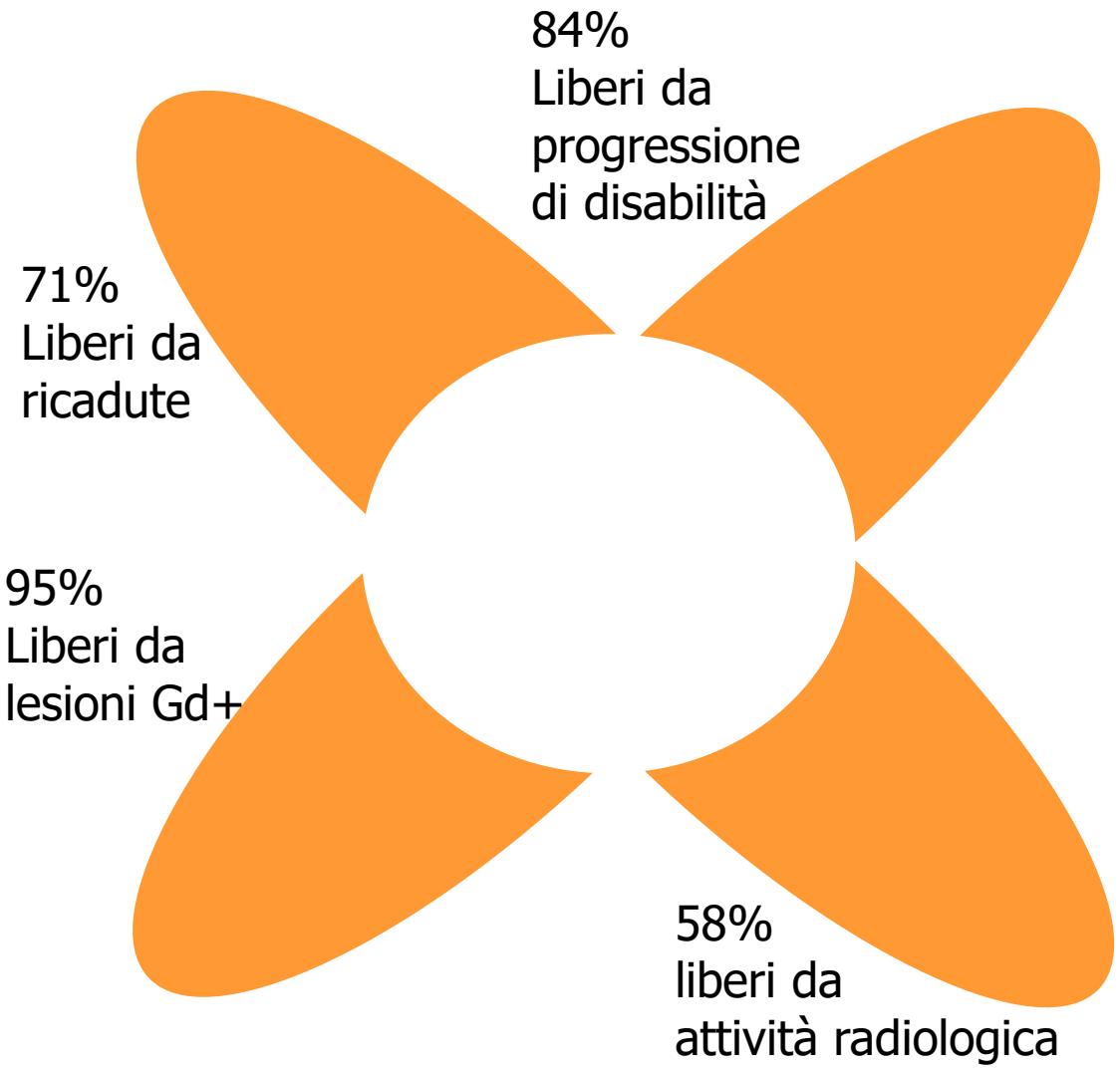
Effetti collaterali più comuni: cefalea, possibili reazioni ipersensibilità durante le prime infusioni.

Safety: PML (infezione virale da JCV virus potenzialmente mortale)

Modalità di somministrazione: infusione endovenosa della durata di 2 ore 1 volta al mese + 1 ora di osservazione per possibili reazioni di ipersensibilità al farmaco

Prescrivibilità:
A. Pazienti "non responder" ai farmaci di prima linea
B. Pazienti "hot naive" (molto gravi sin dall' esordio)

Tysabri: efficacia



Pazienti con alta attività di malattia

67%
liberi da
attività clinica

27,4%
liberi da
attività di malattia

55%
liberi da
Attività radiologica

Analisi post hoc dello studio AFFIRM
Havrdova E, et al. Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):254-60 .

Tysabri e PML

Positività agli anticorpi					
Durata del Trattamento con natalizumab	Valori stimati del rischio di PML su 1.000 pazienti				
	Pazienti senza precedente uso di immunosoppressori				Pazienti con precedente uso di immunosoppressori
	Nessun valore di Index	Index anticorpale ≤ 0,9	Index anticorpale >0,9 ≤ 1,5	Index anticorpale >1,5	
1-12 mesi	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mesi	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mesi	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mesi	4	0,4	2	7	8
49-60 mesi	5	0,5	2	8	8
61-72 mesi	6	0,6	3	10	6

Gilenya

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

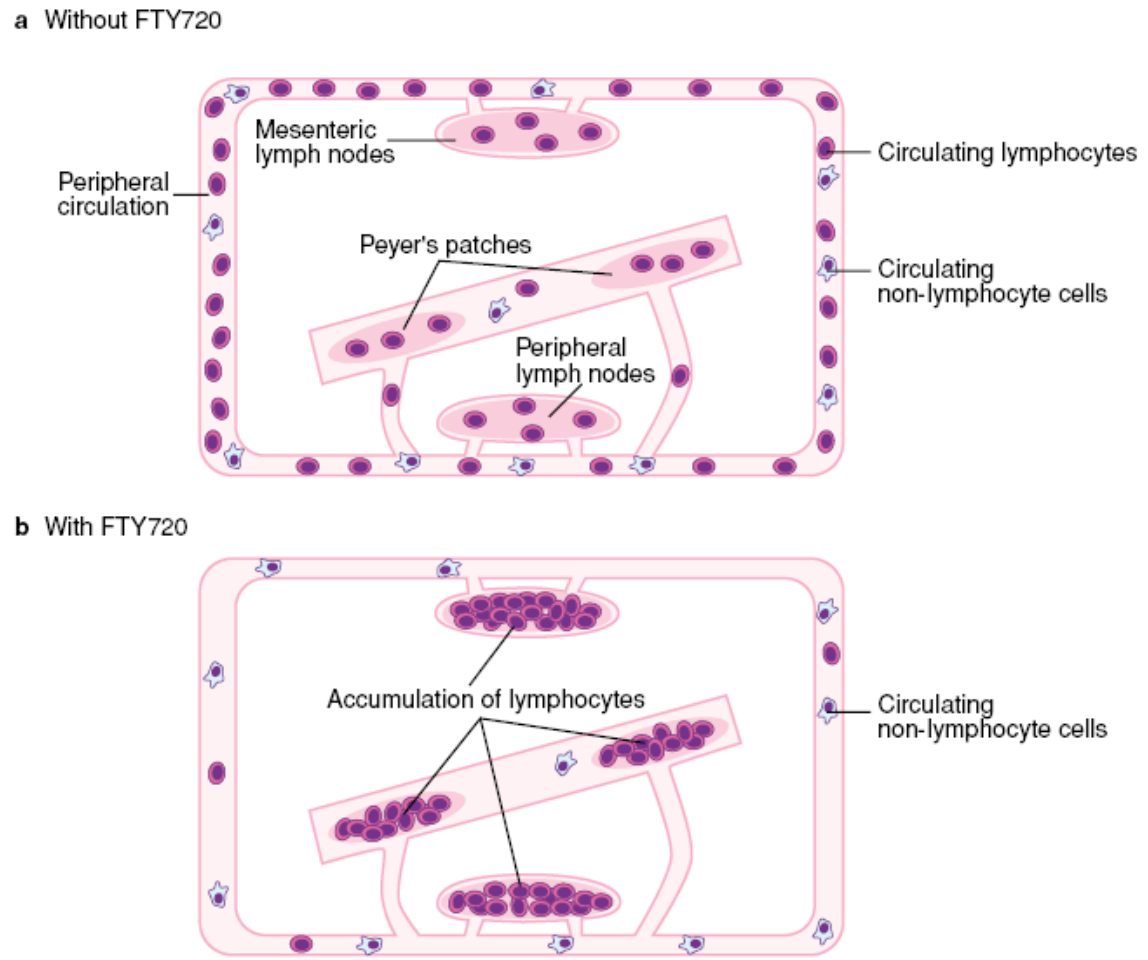
ORIGINAL ARTICLE

Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis

Ludwig Kappos, M.D., Jack Antel, M.D., Giancarlo Comi, M.D., Xavier Montalban, M.D., Paul O'Connor, M.D., Chris H. Polman, M.D., Tomas Haas, Ph.D., Alexander A. Korn, Ph.D., Goeril Karlsson, Ph.D., and Ernst W. Radue, M.D., for the FTY720 D2201 Study Group*

N ENGL J MED 355;11 WWW.NEJM.ORG SEPTEMBER 14, 2006

Meccanismo d' azione dell' FTY720



Mechanism of action of FTY720

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

GILENYA

Primo farmaco orale per la SM

In commercio in Italia dal: Dicembre 2011

Meccanismo di azione: “sequestra” i linfociti a livello linfonodale; neuroprotettivo

Efficacia: più efficace di Interferon Beta nello studio di confronto

Effetti collaterali più comuni: > infezioni, edema macula; bradicardia

Safety: infezioni virale Varicella Zoster (2 decessi); nel Dicembre 2011 decesso nella prima notte dopo somministrazione di Gilenya (arresto cardiaco?)

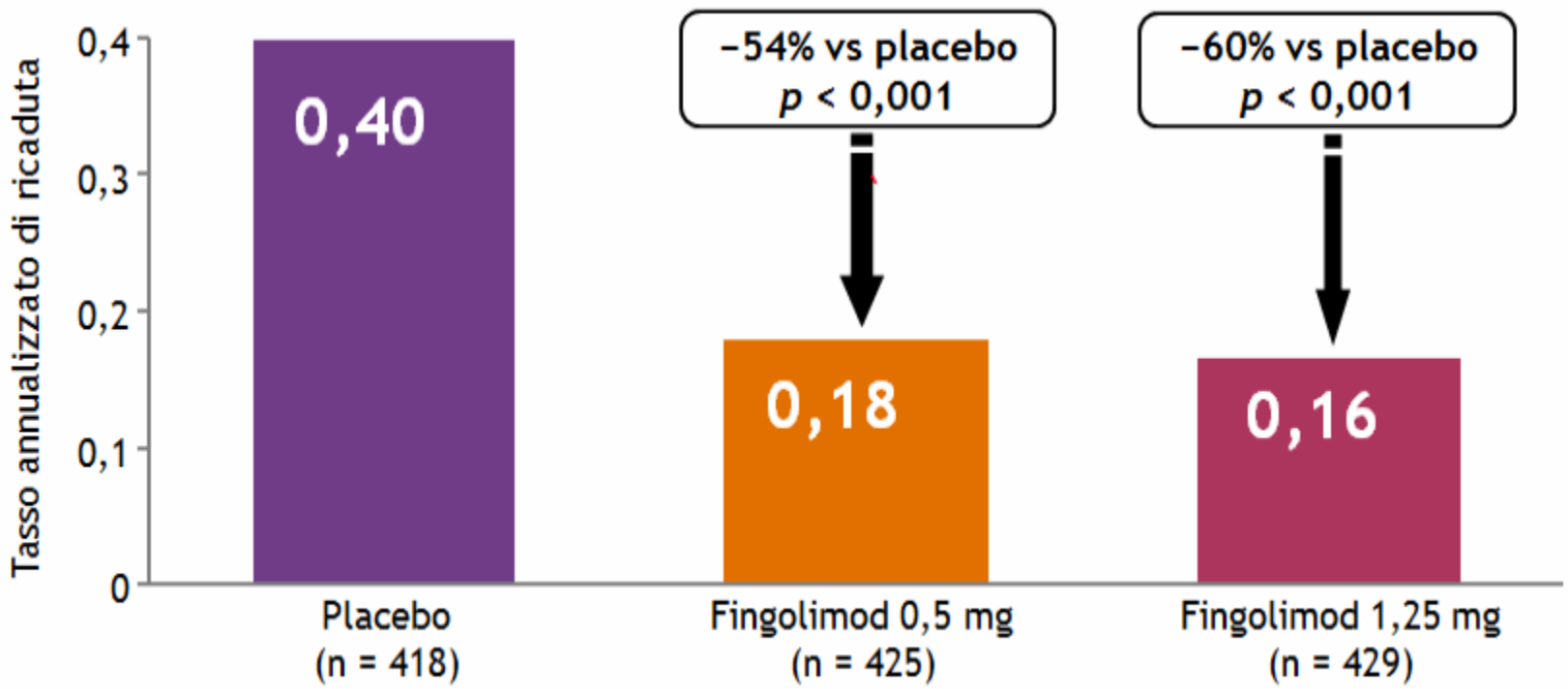
Modalità di somministrazione: 1 cp/die

Prescrivibilità: Pazienti “non responder” ai farmaci di prima linea

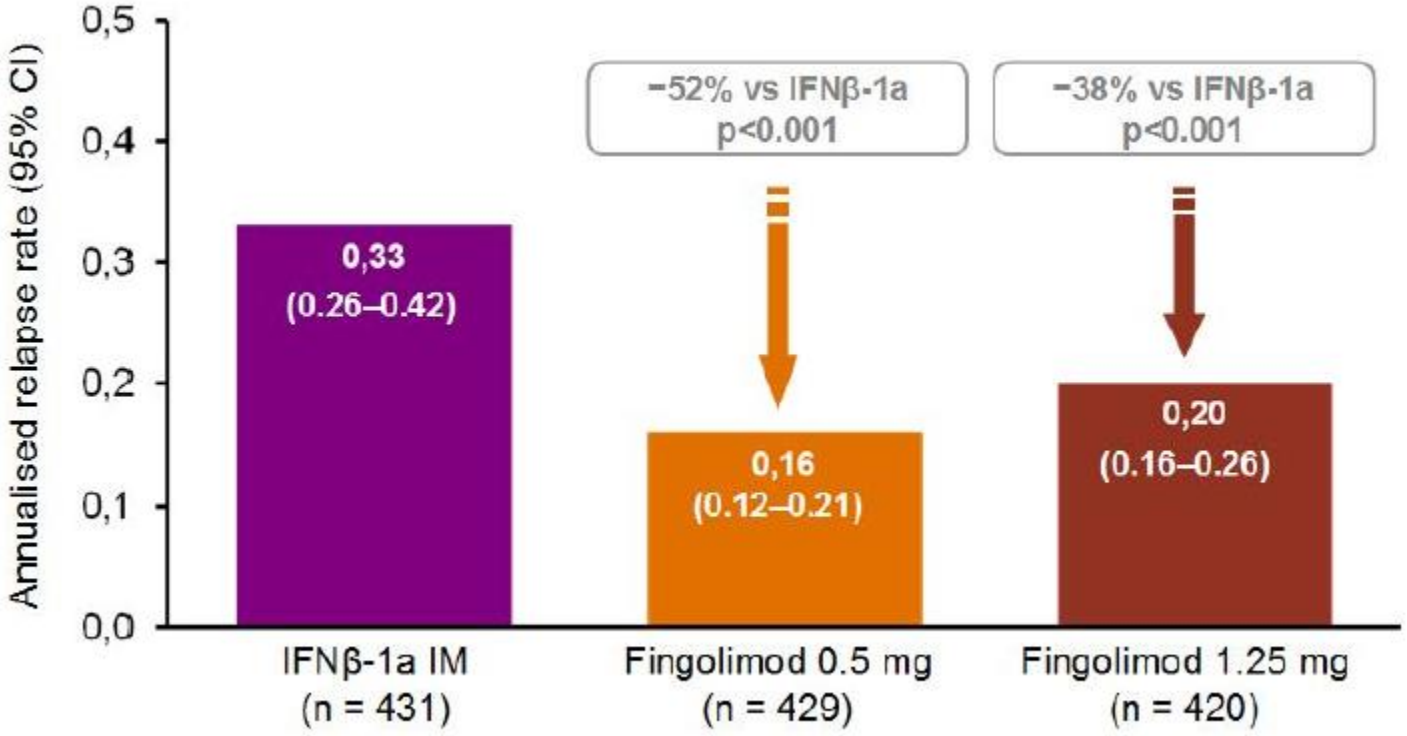
Risultati clinici

FREEDOMS

1272 Pazienti randomizzati – 2 y osservazione



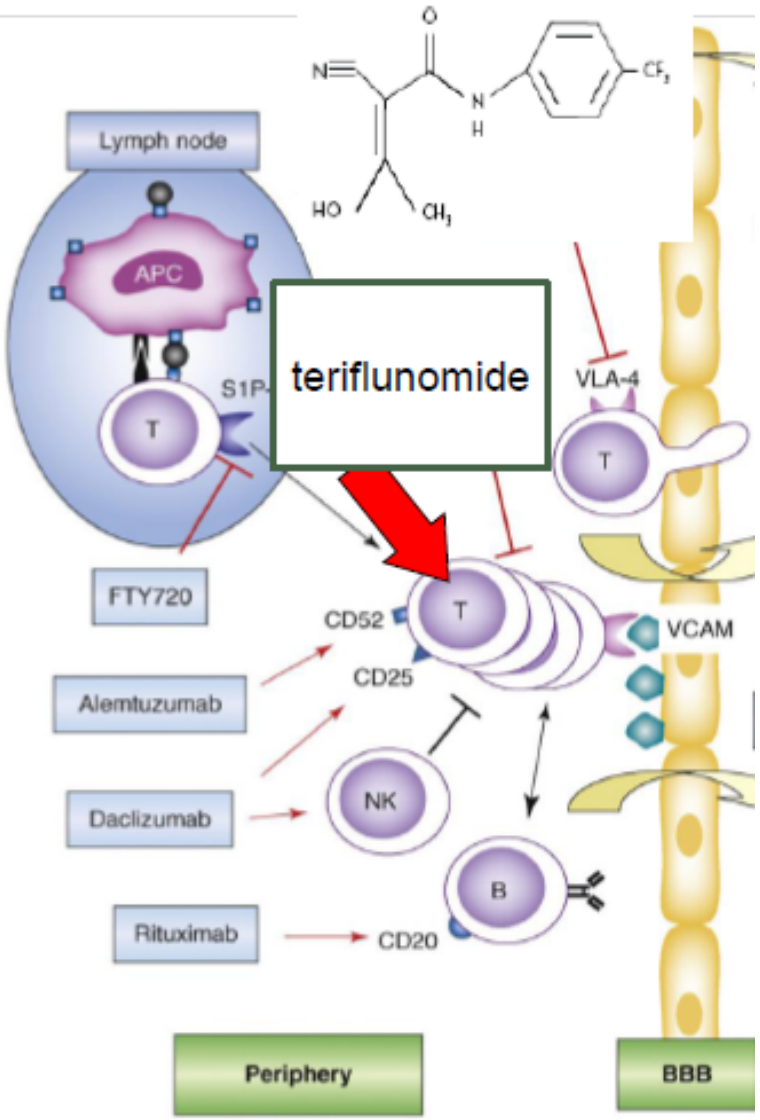
Confronto con Interferon Beta 1 a im



AUBAGIO

Teriflunomide

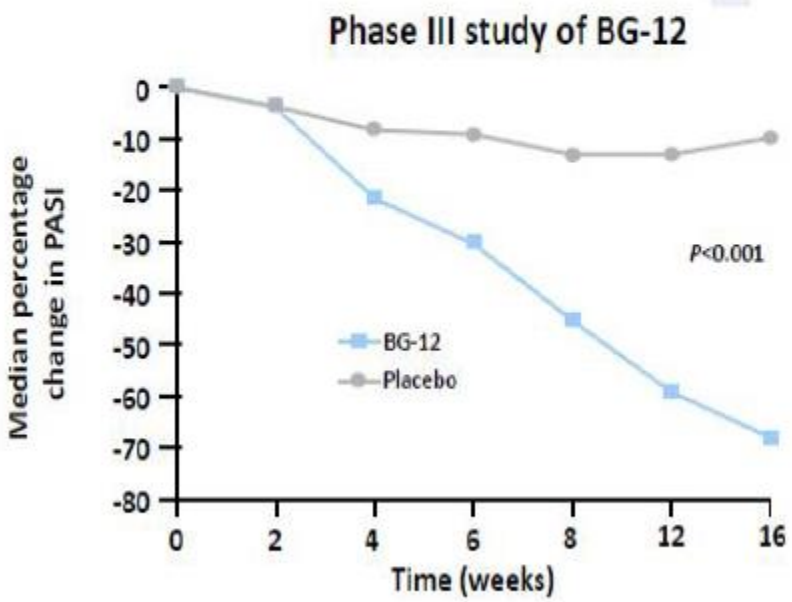
- Metabolita attivo della leflunomide (Arava) approvato nel 1998 da FDA per la cura dell'Artrite Reumatoide.
- Inibitore della diidroorotato deidrogenasi (DHODH) enzima mitocondriale critico per la sintesi della pirimidina
- Attività antiproliferativa: target preferenziale T cells > B cells (blasting T lymphocytes but not resting T lymphocytes)
- Farmaco immunosoppressivo selettivo con proprietà anti-infiammatorie



- **F. orale compresse 14mg (AUBAGIO)** 1 v/die

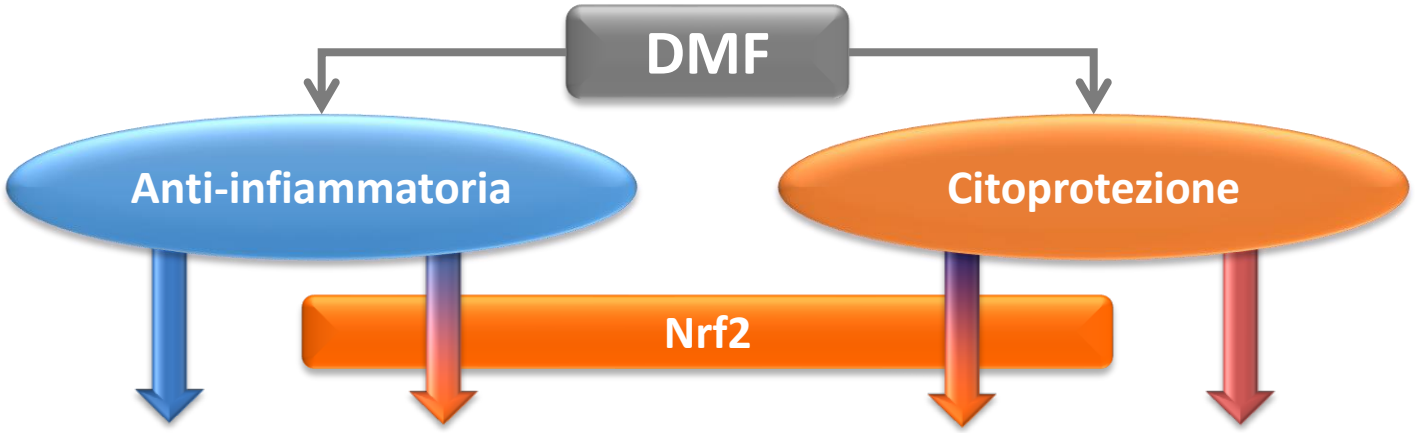
TECFIDERA: Dimetilfumarato (BG12)

Acido fumarico FUMADERM : efficace nella psoriasi



PASI = Psoriasis Area-Severity Index

Potenziale meccanismo d'azione di DMF



- Regolazione dell'omeostasi autoimmune
- Riduzione della produzione di citochine proinfiammatorie
- Riduzione dell'attivazione di macrofagi, microglia e astrociti.
- Riduzione dell'infiltrazione di cellule immunitarie nel SNC
- Shift dell'equilibrio Th1/Th2/Th17 verso un fenotipo anti-infiammatorio
- Aumentata integrità BEE

- Aumenta la capacità antiossidante
- Protegge dallo stress ossidativo
- Aumenta la funzione mitocondriale
- Fornisce una potenziale protezione contro diversi meccanismi neurodegenerativi
  - Stress ossidativo
  - Demielinizzazione
  - Eccitotossicità

Nrf2=nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 factor 2;
NFκB=nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells;
BEE=barriera ematoencefalica

Lemtrada (alemtuzumab)

Meccanismo attraverso il quale LEMTRADA® esercita il suo effetto terapeutico[1]

LEMTRADA® (alemtuzumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato indicato per il trattamento della SMRR[1]

- LEMTRADA® si lega a CD52, un antigene di superficie presente in alte concentrazioni sui linfociti T e B[1]
- LEMTRADA® ha un effetto transitorio sulle cellule immunitarie innate, permettendo di mantenere la loro funzione[1,2]

LEMTRADA: alemtuzumab

In commercio in Italia dal: 2014

Meccanismo di azione: blocca linfociti fuori dalla barriera ematoencefalica (non riescono ad entrare nel Sistema Nervoso Centrale). Potente azione antinfiammatoria

Efficacia: tra i farmaci più efficaci nel contrastare la SM

Effetti collaterali più comuni: possibili reazioni ipersensibilità durante le infusioni, cefalea, reazioni orticarioidi

Safety: tiroiditi autoimmuni (30%), glomerulonefrite (0.3%), porpora trombotica trombocitopenica (1%); eventi cardio- e cerebrovascolari in corso di infusione

Modalità di somministrazione: due cicli di infusione
1° ciclo di 5 giorni con 1 fl Lemtrada die in 6 h con premedicazione nei primi 3 giorni con bolo steroideo; dopo un anno 2° ciclo di 3 giorni con 1 fl Lemtrada die in 6 h con infusione endovenosa della durata di 6 ore per con premedicazione con bolo steroideo

Prescrivibilità:
A. Pazienti "non responder" ai farmaci di prima linea
B. Pazienti "hot naive" (molto gravi sin dall' esordio)

LEMTRADA® negli studi di confronto diretto verso IFNs[1]

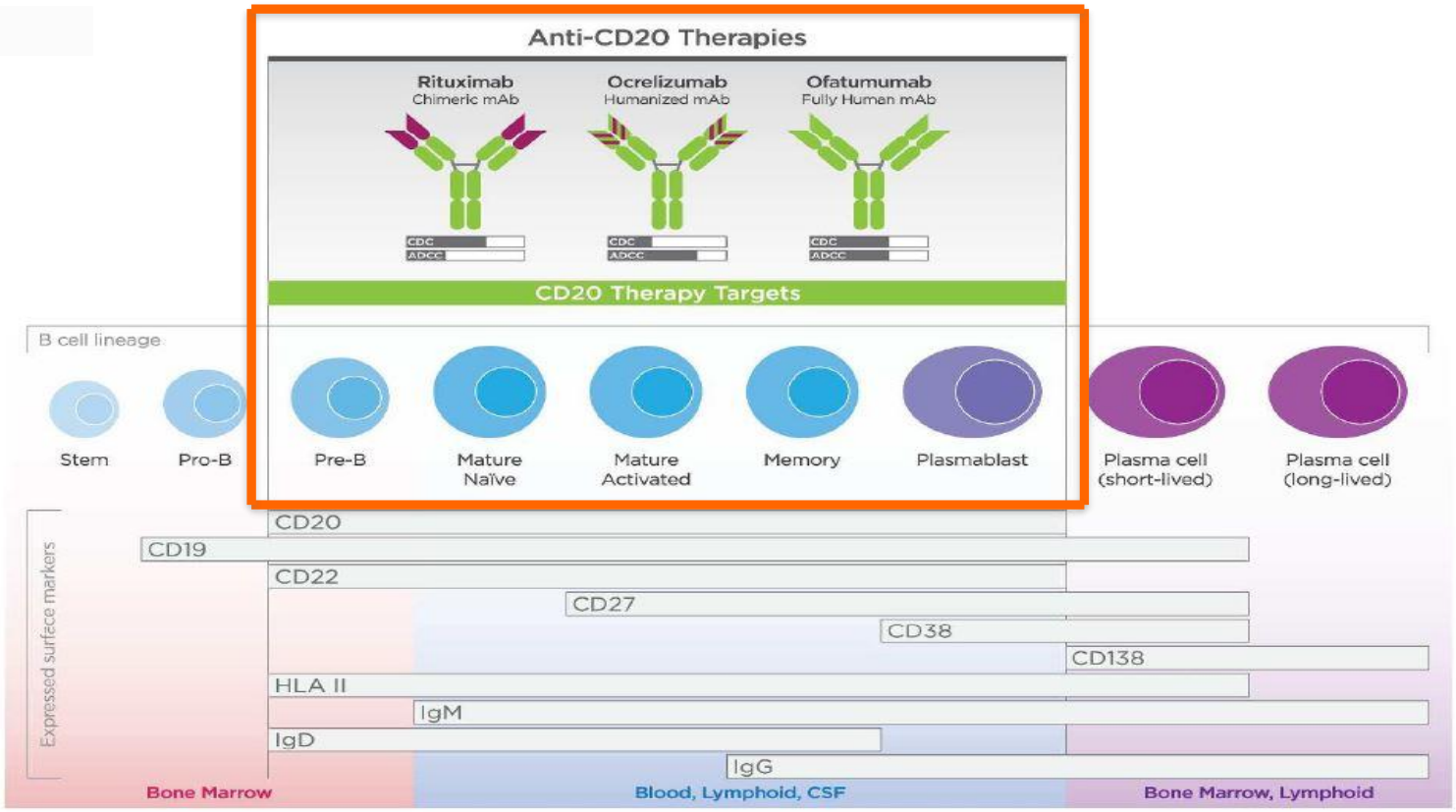
CAMMS223[1,4]

pazienti con SMRR attiva, naïve al trattamento

LEMTRADA® (n=223)

IFNβ-1a SC (n=111)

- **67%** di riduzione del tasso annualizzato di recidive verso IFNβ-1a SC a 3 anni ($p<0.0001$) (**ARR**)[1]
- **76%** di riduzione dell'accumulo di disabilità sostenuta (SAD) verso IFNβ-1a SC a 3 anni ($p<0.0006$) (**SAD**)[1]
- La valutazione a 5 anni ha confermato la significatività statistica in entrambi i parametri

Ocrevus (ocrelizumab)

- Anticorpo IgG umanizzato approvato per le forme RMS e progressive in fase precoce
- Depleta selettivamente le cellule CD20^{+} lasciando intatti i precursori delle B-cells (le pro-B) e le plasmacellule mature