

La Sclerosi Multipla è una malattia multifattoriale

Background genetico (coinvolgimento poligenico)

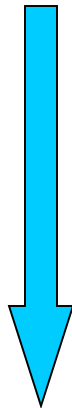


Reazione autoimmune
(cellule T, anticorpi)

Fattore ambientale
(infettivo)

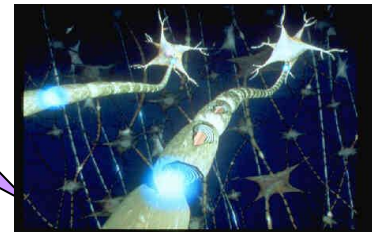
Molecular
mimicry

immunità
sregolata
(cronicità)

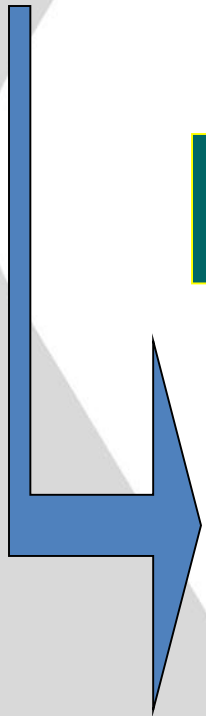


Espressione
clinica

Auto
antigeni

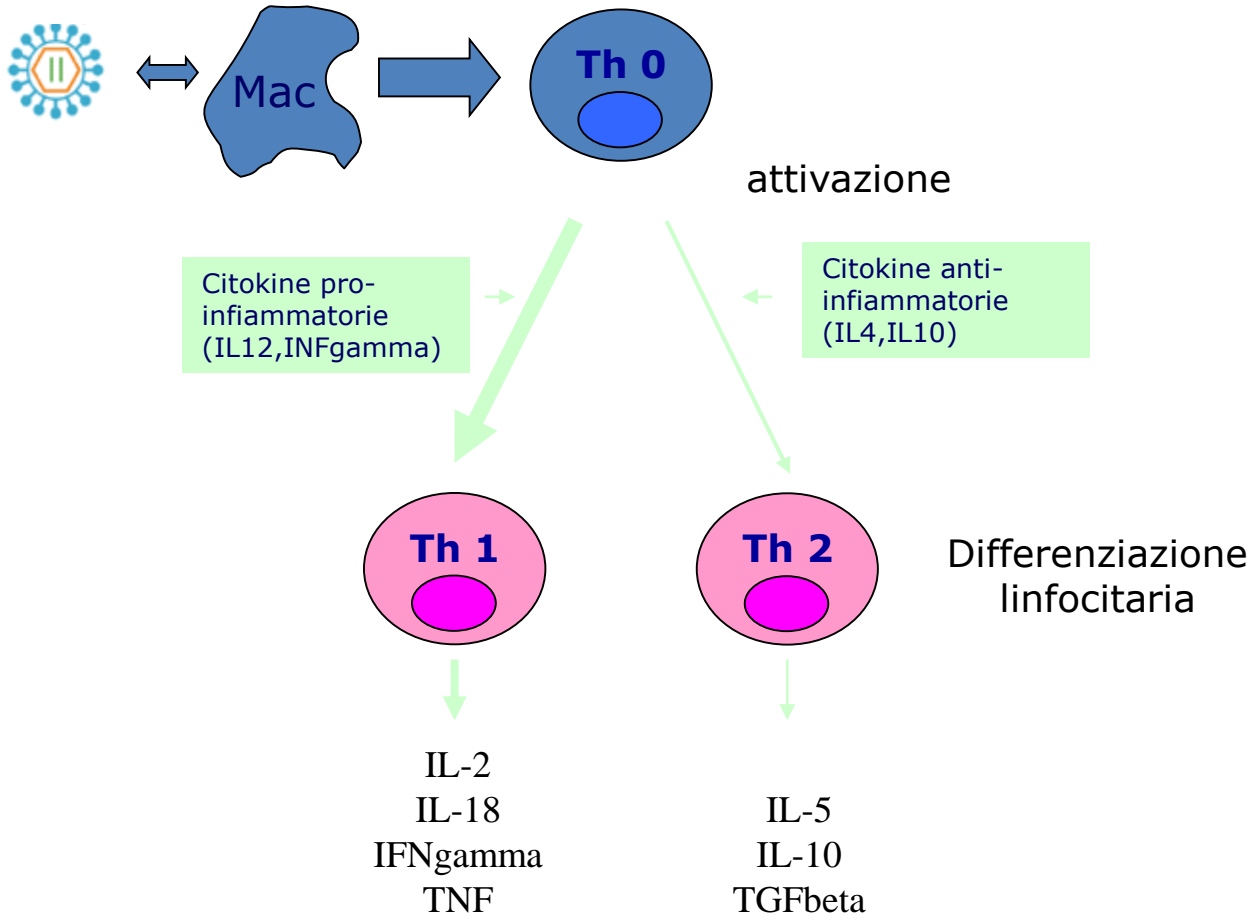


Danno
tissutale



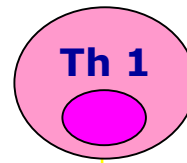
1

Sangue periferico



2

Sangue periferico

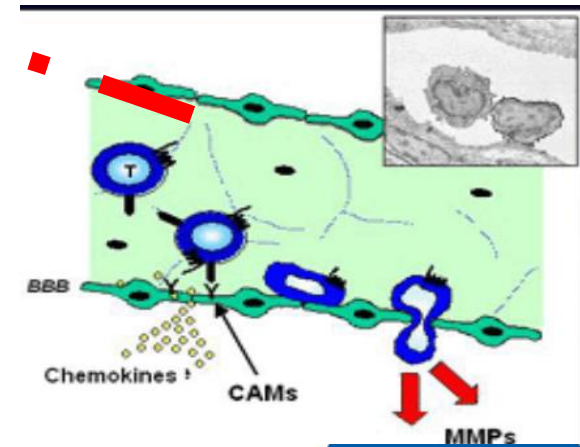


IL-2
IL-18
IFNgamma
TNF

molecole d'adesione
VCAM, ICAM, E-Selectina

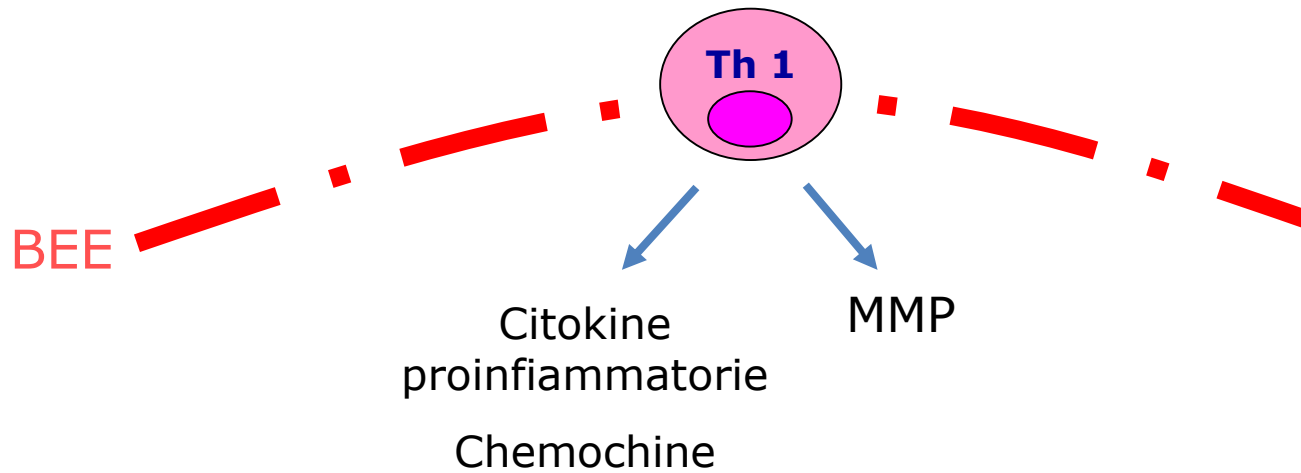
BEE

Sistema
Nervoso
Centrale



3

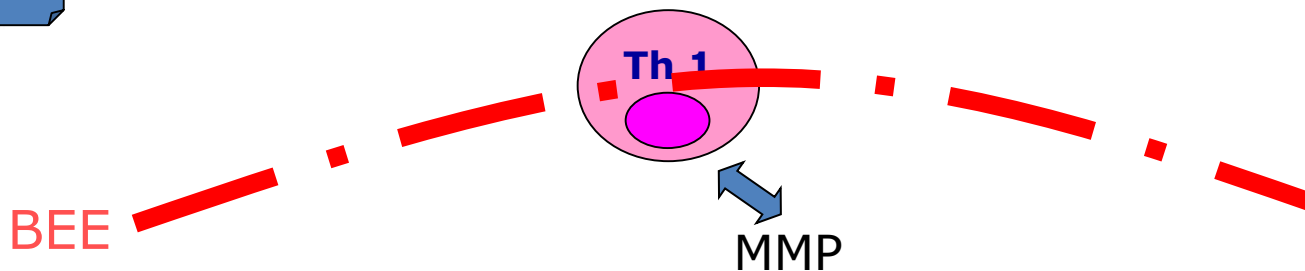
Sangue periferico



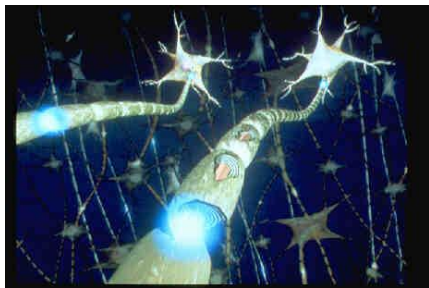
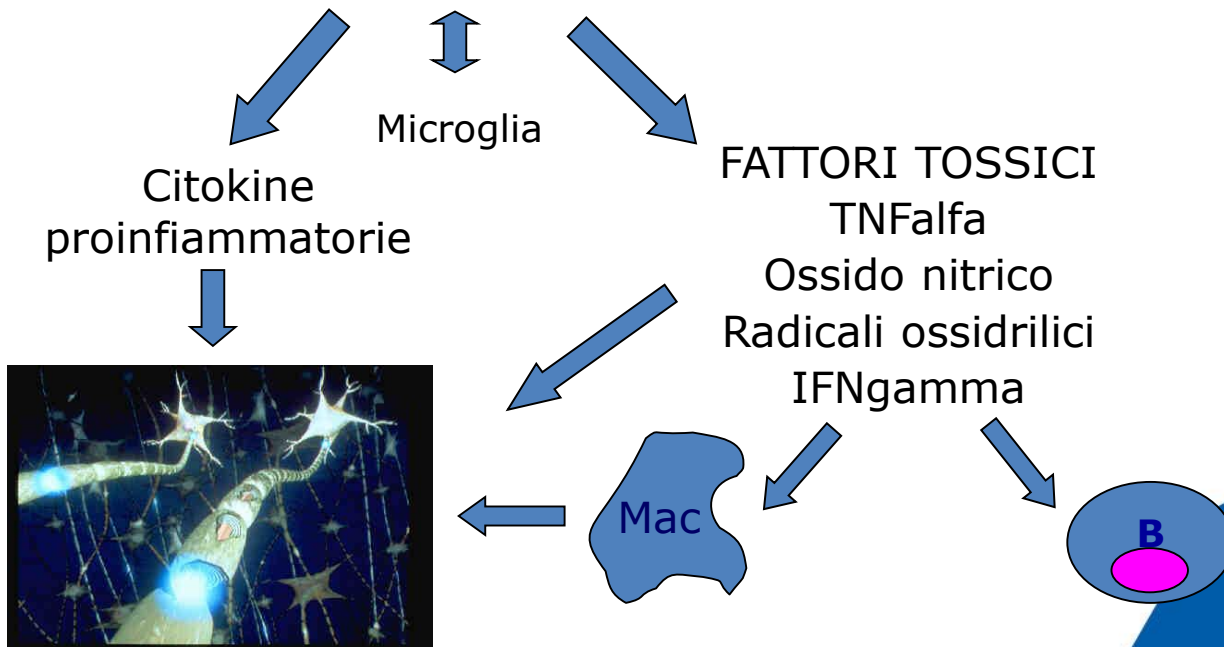
Sistema Nervoso Centrale

4

Sangue periferico

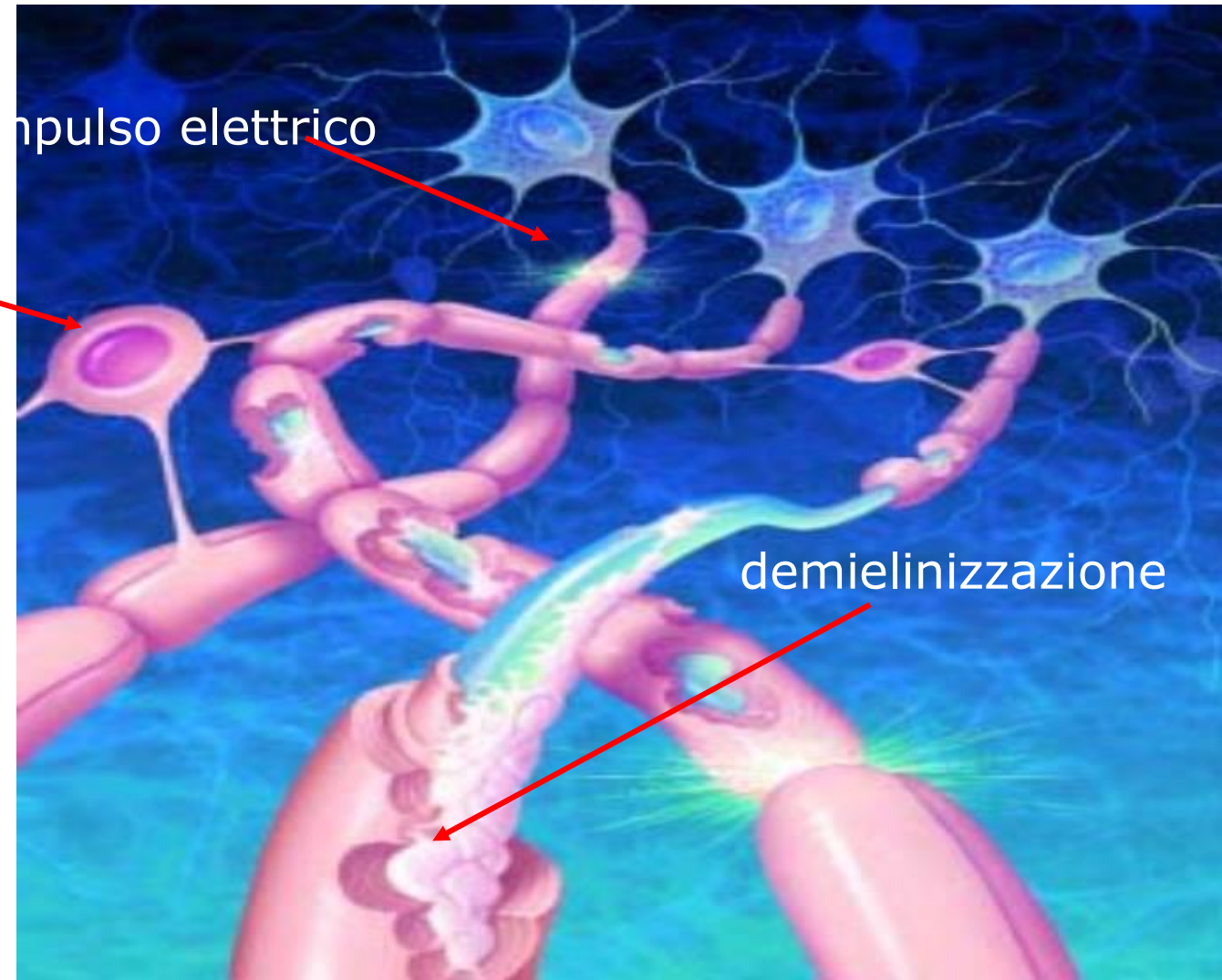


Sistema Nervoso Centrale



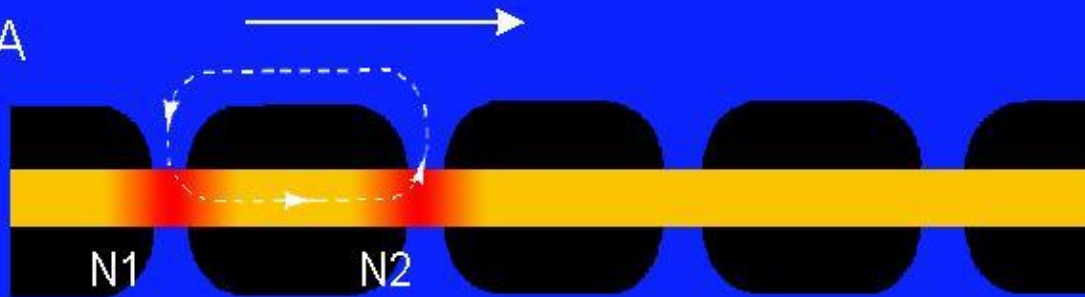
Danno della mielina

Oligodendrocita

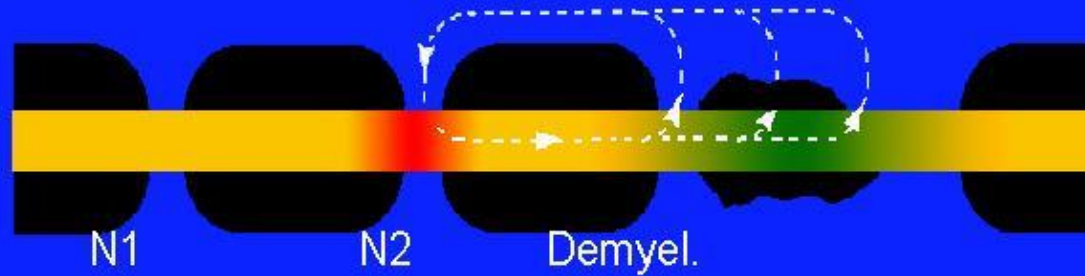


Conduction block in demyelinated fiber

A



B



Review

Magnetic resonance imaging as a tool to examine the neuropathology of multiple sclerosis

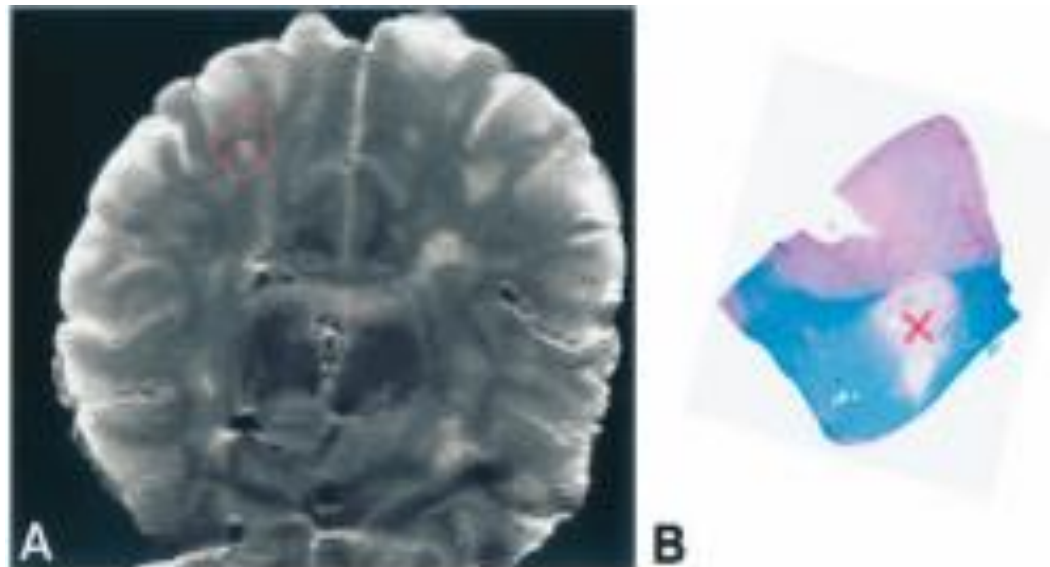
L. Bö*†, J. J. G. Geurts‡, R. Ravid§ and F. Barkhof‡

**MS Center for Research and Treatment, Department of Pathology, Neuropathology Division, VU medical centre,*

Amsterdam, the Netherlands, †The National Multiple Sclerosis Competence Centre, Haukeland Hospital, Bergen, Norway,

‡MS Center for Research and Treatment, Department of Radiology, VU Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, and

§The Netherlands Brain Bank, Amsterdam, the Netherlands



Possibile ruolo favorevole della infiammazione

I due ruoli dell'infiammazione

Fattori pro-infiammatori
e neurotossici

Citokine TH1

TNF
IL-1
osteopontin
leukotrienes
MMP
plasminogen activators
nitric oxide
reactive oxygen species
glutamate
antibody + complement
cell-mediated cytotoxicity
neurotrophins via p75^{NTR} ?



Fattori anti-infiammatori
e neuroprotettivi

Citokine TH2

TGF
TNF ?
soluble TNF receptor
soluble IL-1 receptor
IL-1 receptor antagonist
some prostaglandins
lipoxins
TIMP
antithrombin

BDNF
NGF
NT3
NT4/5
GDNF
LIF

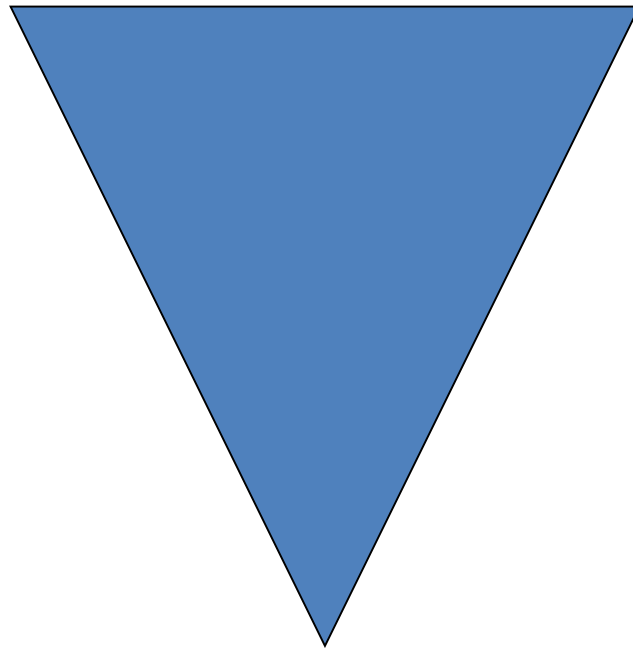
} neurotrophic factors

DANNO

PROTEZIONE

Patogenesi della SM

Inflammation



Demyelination

Damage/axonal loss, neurodegeneration



Terapie della sclerosi multipla

- ❖ Terapie della fase acuta
- ❖ Terapie modificanti il decorso
- ❖ Terapie sintomatiche
- ❖ Terapia riabilitativa



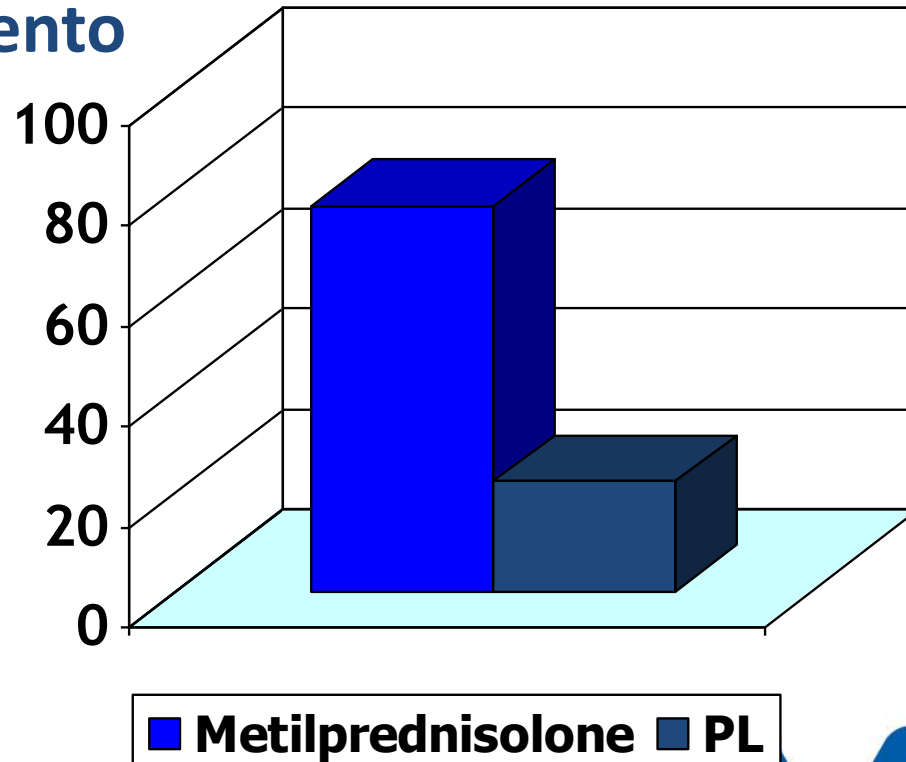
Terapia della fase acuta

Corticosteroidi

- Azione anti-infiammatoria
- Riparazione della barriera ematoencefalica
- Effetto immunomodulante** (prevenzione della proliferazione delle cellule T e B, riduzione dei livelli di interferone gamma)
- Effetto antispastico

Terapia con Metilprednisolone

- Percentuale di pazienti con riduzione significativa della disabilità 4 settimane dopo il trattamento



Corticosteroidi

Effetti collaterali

- La frequenza e la gravità degli effetti collaterali aumenta con la durata della terapia
- I brevi cicli di terapia impiegati nel trattamento delle ricadute di SM producono generalmente solo effetti collaterali minori
 - arrossamento del viso
 - gusto “metallico”
 - alterazioni del tono dell’umore
 - ansia
 - insonnia
 - gastralgie

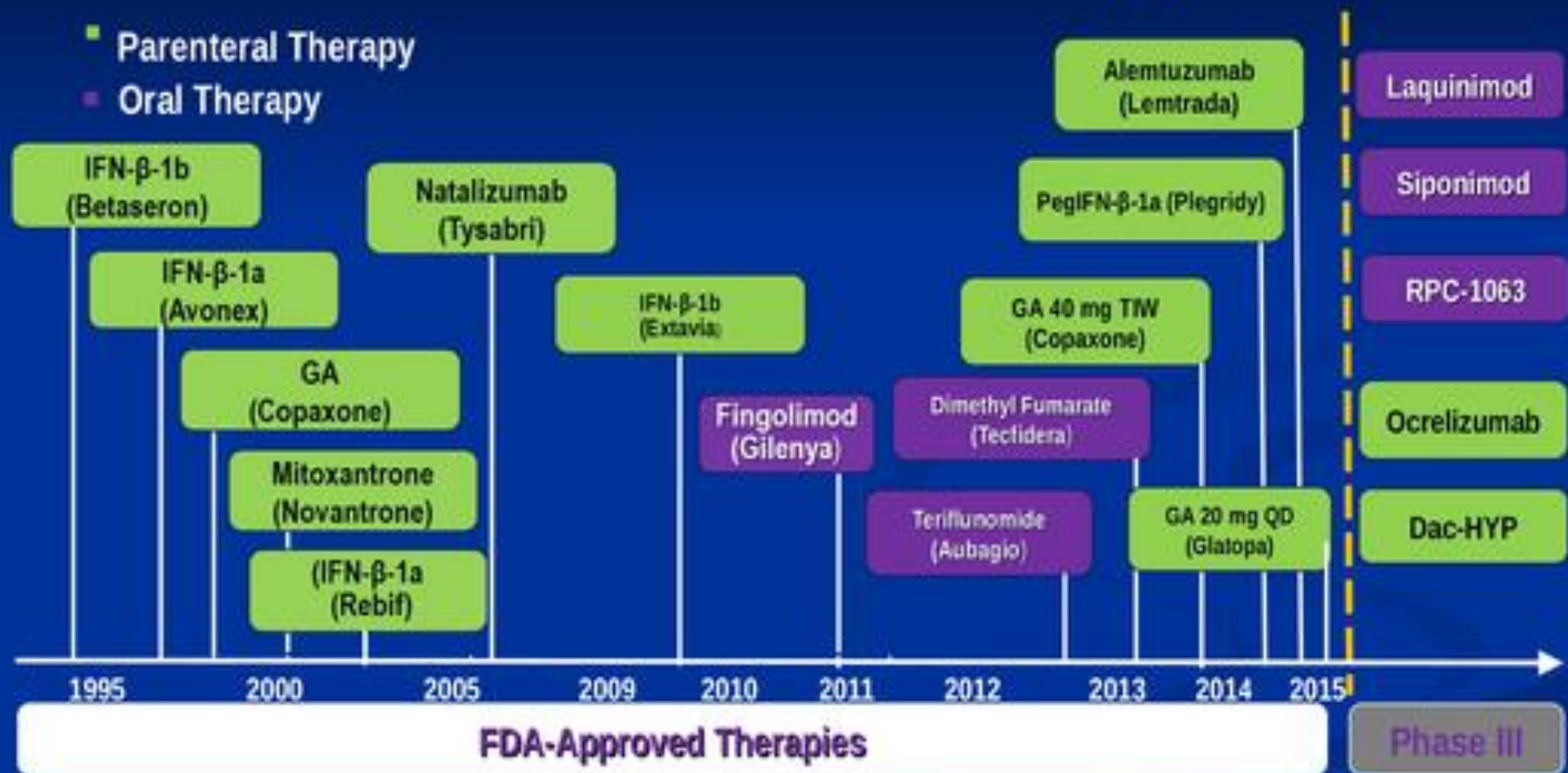
Rarissimi eventi avversi seri: psicosi acuta, aritmia cardiaca, cataratta, necrosi femorale

Attuali strategie di trattamento: evidenze dalla pratica clinica, sfide e criticità



The Evolving MS Treatment Landscape

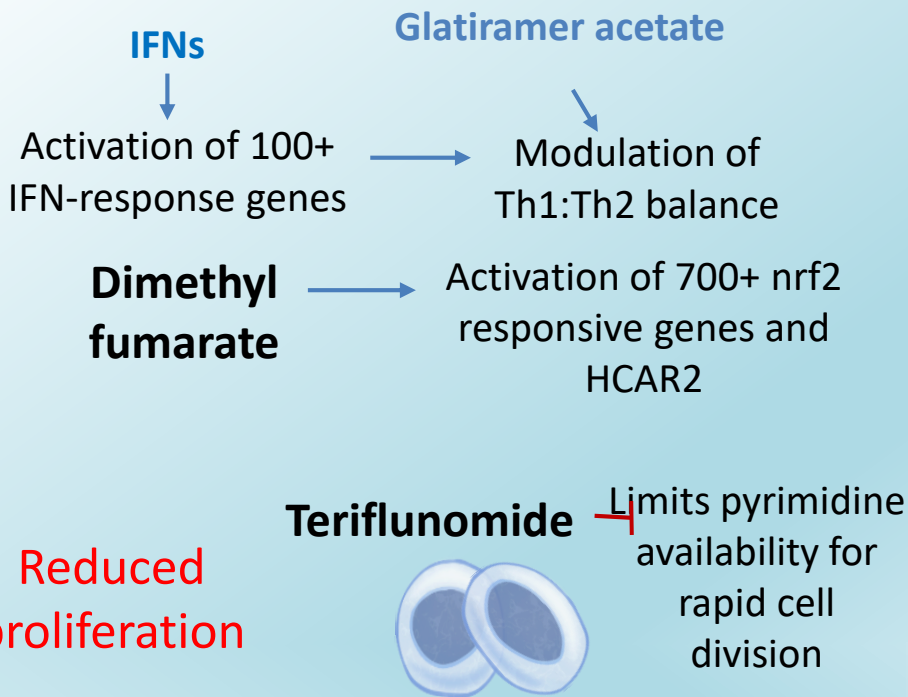
- Parenteral Therapy
- Oral Therapy



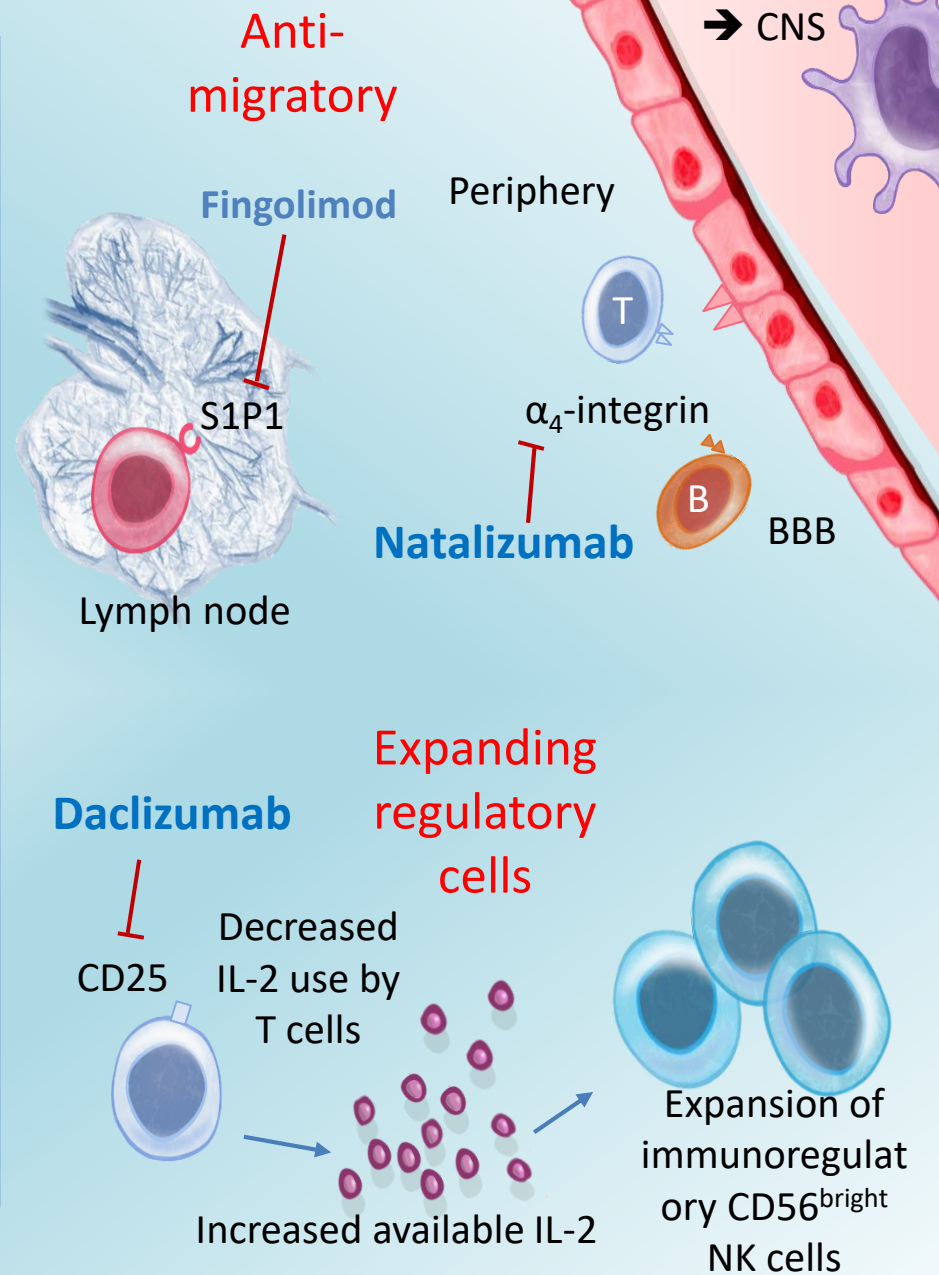
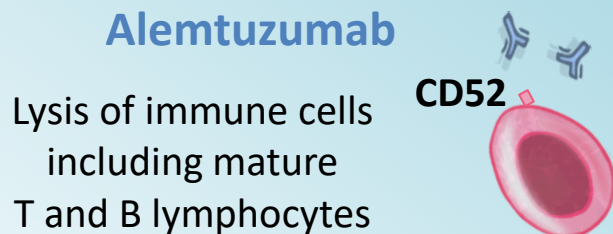
TW = 3 times per week.

US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov Web site. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed November 11, 2015. For educational purposes only.

Pleiotropic effects



Targeted cell lysis



AGENDA

1. Obiettivi del trattamento
2. Attuali algoritmi terapeutici
3. Risposta al trattamento
4. Sicurezza del trattamento
5. Take home message

AGENDA

- 1. Obiettivi del trattamento**
2. Attuali algoritmi terapeutici
3. Risposta al trattamento
4. Sicurezza del trattamento
5. Take home message



Obiettivi del trattamento nella SM: una visione "storica"

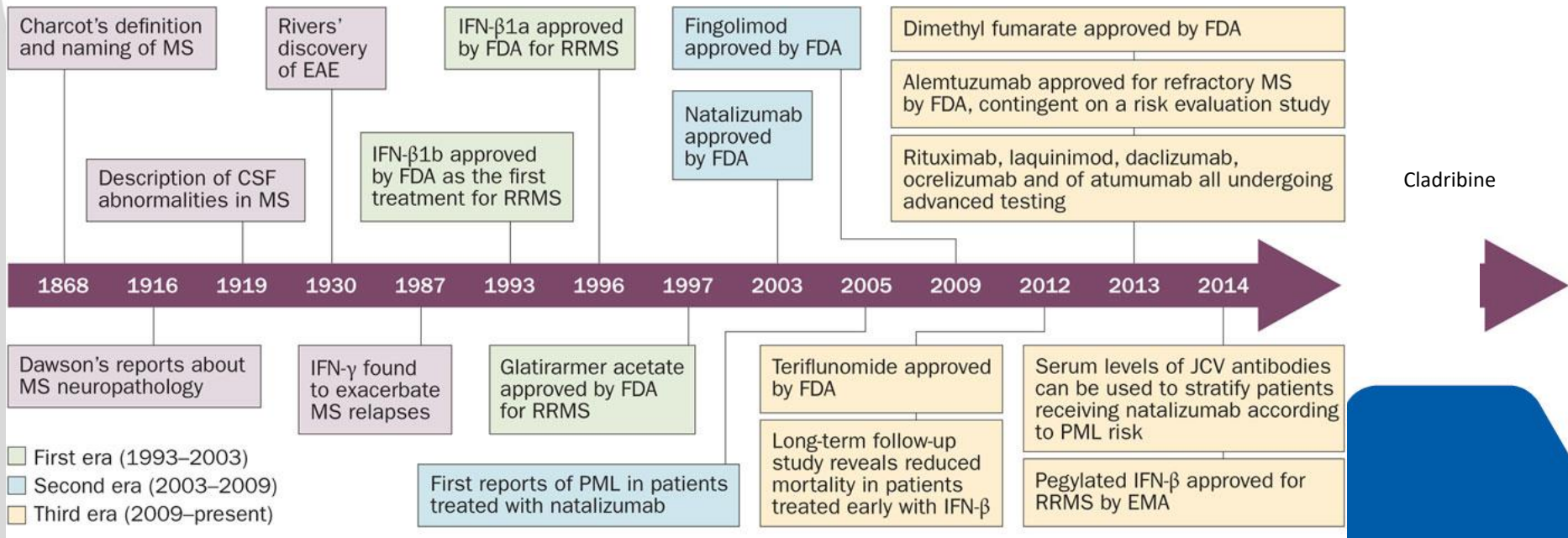
La crescente disponibilità di nuove terapie ha cambiato le aspettative dei neurologi e dei pazienti

Gestione dei sintomi

Rallentamento
progressione disabilità

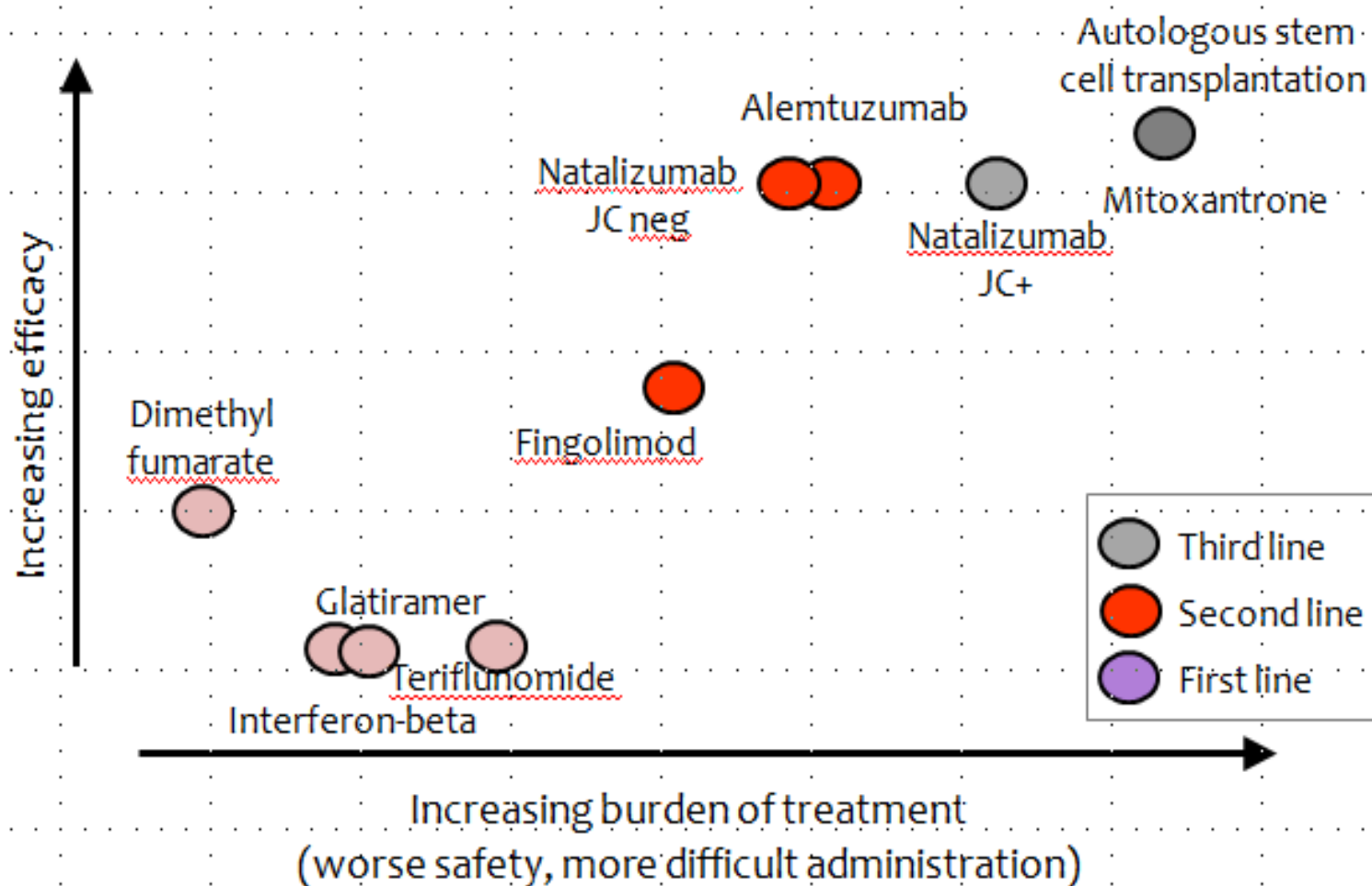
No evident
disease activity (NEDA)

Recupero funzionale



Scenario terapeutico attuale della SM

First, second and third line therapies



Obiettivi del trattamento della SM

Goals "vecchie" terapie:

- ↓ tasso di ricadute
 - ↓ attività alla RM
 - rallentamento progressione di disabilità
- nuove lesioni T2
lesioni Gd+

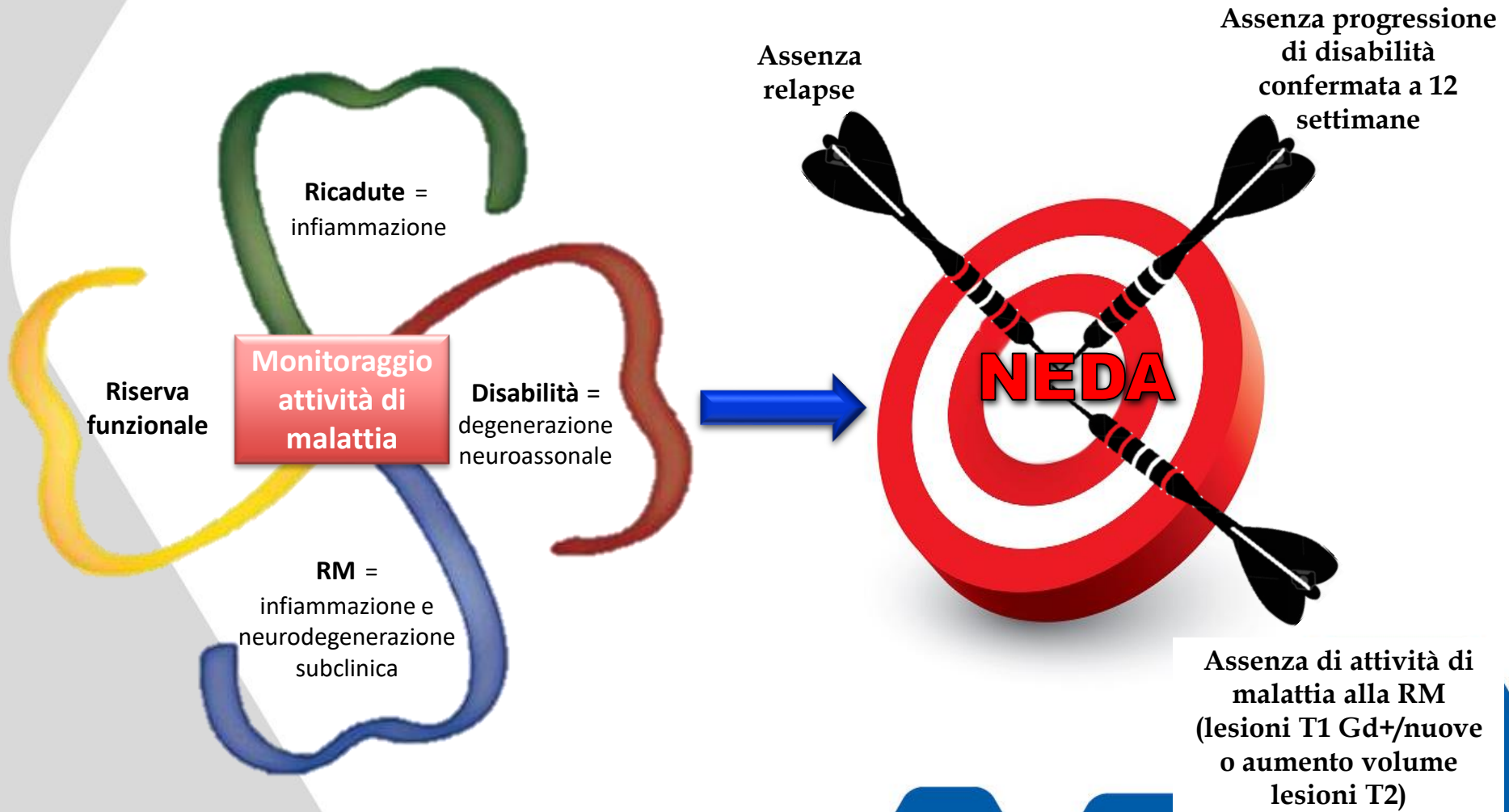
Con le nuove terapie:

- **Free disease activity**
- assenza di ricadute
 - assenza di attività alla RM
 - assenza di progressione di disabilità

- **NEDA**
- assenza di ricadute
 - assenza di attività alla RM
 - assenza di progressione di disabilità
 - assenza di atrofia cerebrale

- **NEP**
- Progressione confermata di disabilità (CDP)
 - Progressione di deficit motorio AASS (9-Hole Peg Test)
 - Progressione di deficit motorio AAll (25-Foot Walk Test)

Nuovi outcomes di efficacia: No Evidence of Disease Activity (NEDA)

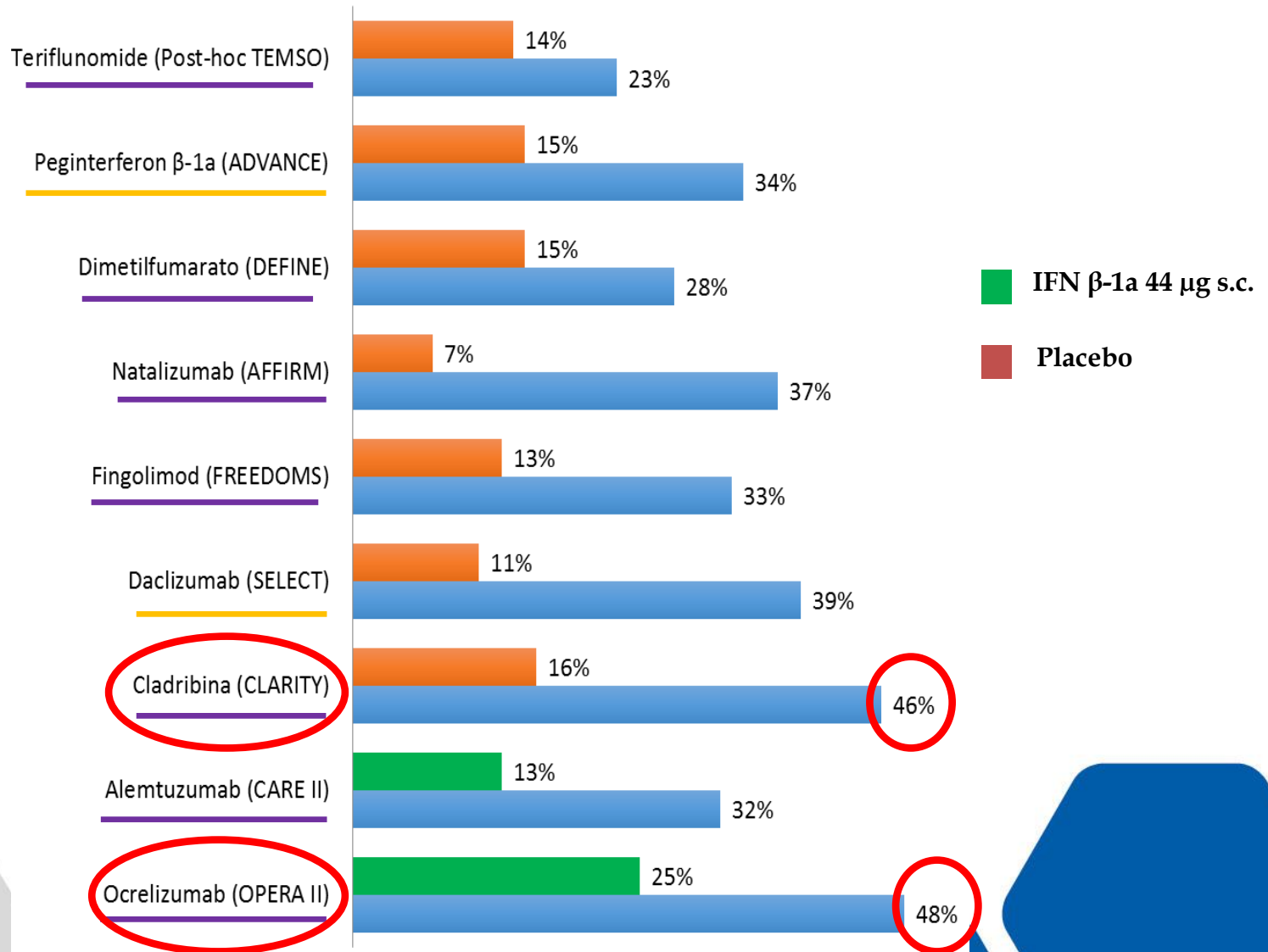


NEDA: DMTs nella Sclerosi Multipla-RR

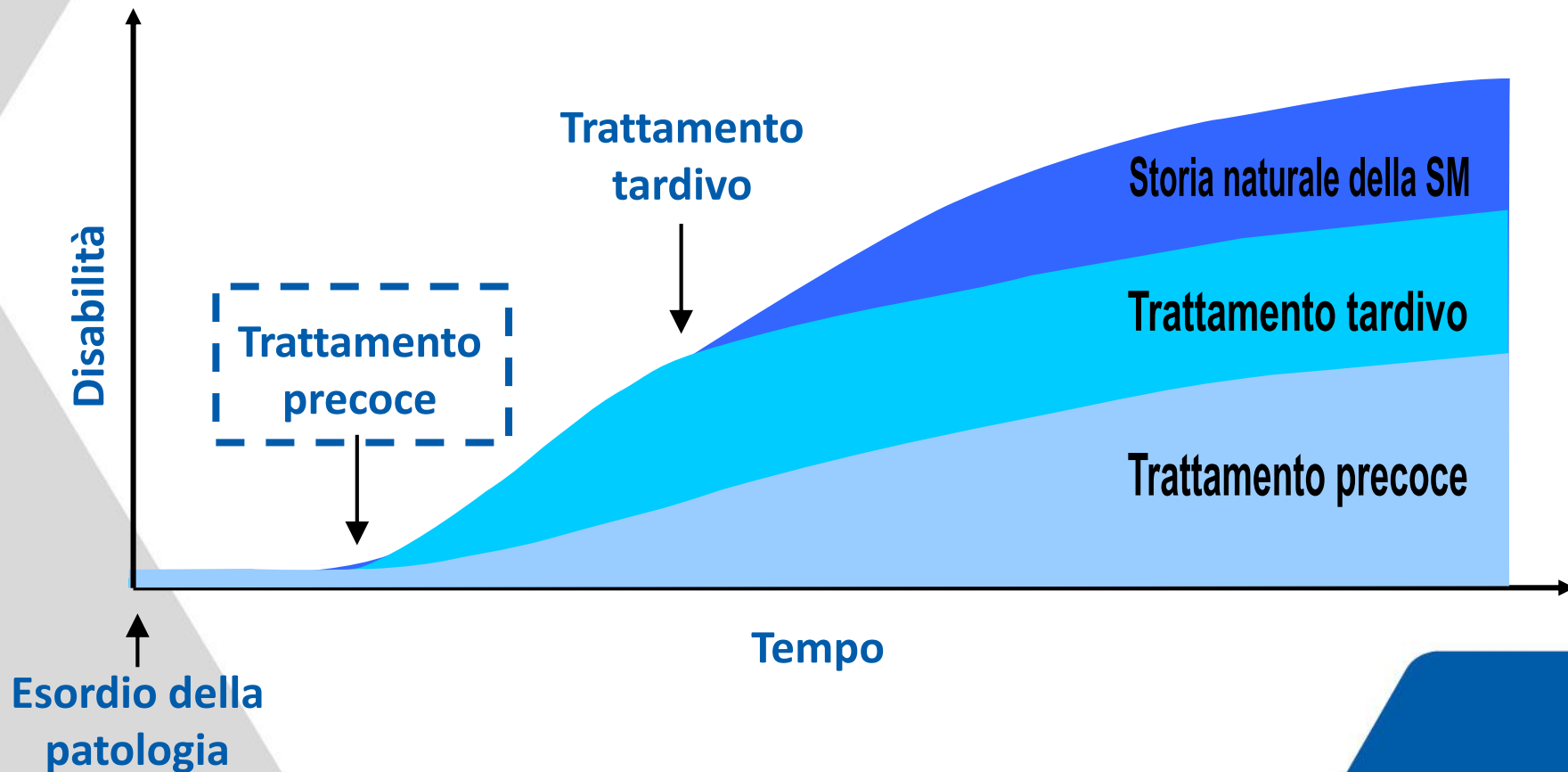
% di pz NEDA:

- 1 anno

- 2 anni



Il Trattamento Efficace Precoce Può Modificare l'Evoluzione Clinica della Sclerosi Multipla



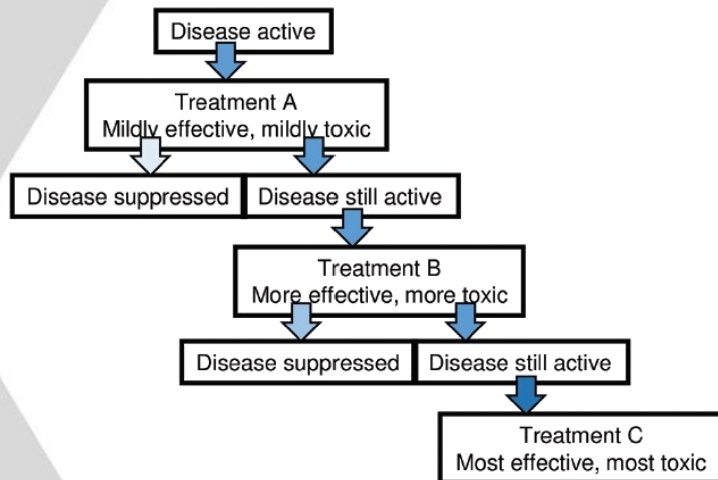
AGENDA

1. Obiettivi del trattamento
- 2. Attuali algoritmi terapeutici**
3. Risposta al trattamento
4. Sicurezza del trattamento
5. Take home message

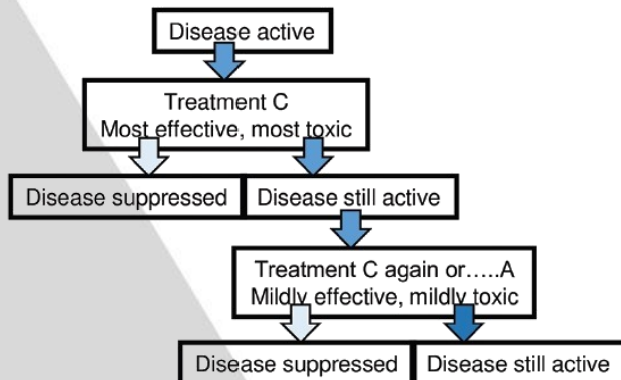



Algoritmi terapeutici in SM

Escalation Strategy





Induction Strategy



 Treatment X

 Treatment C

 Treatment B

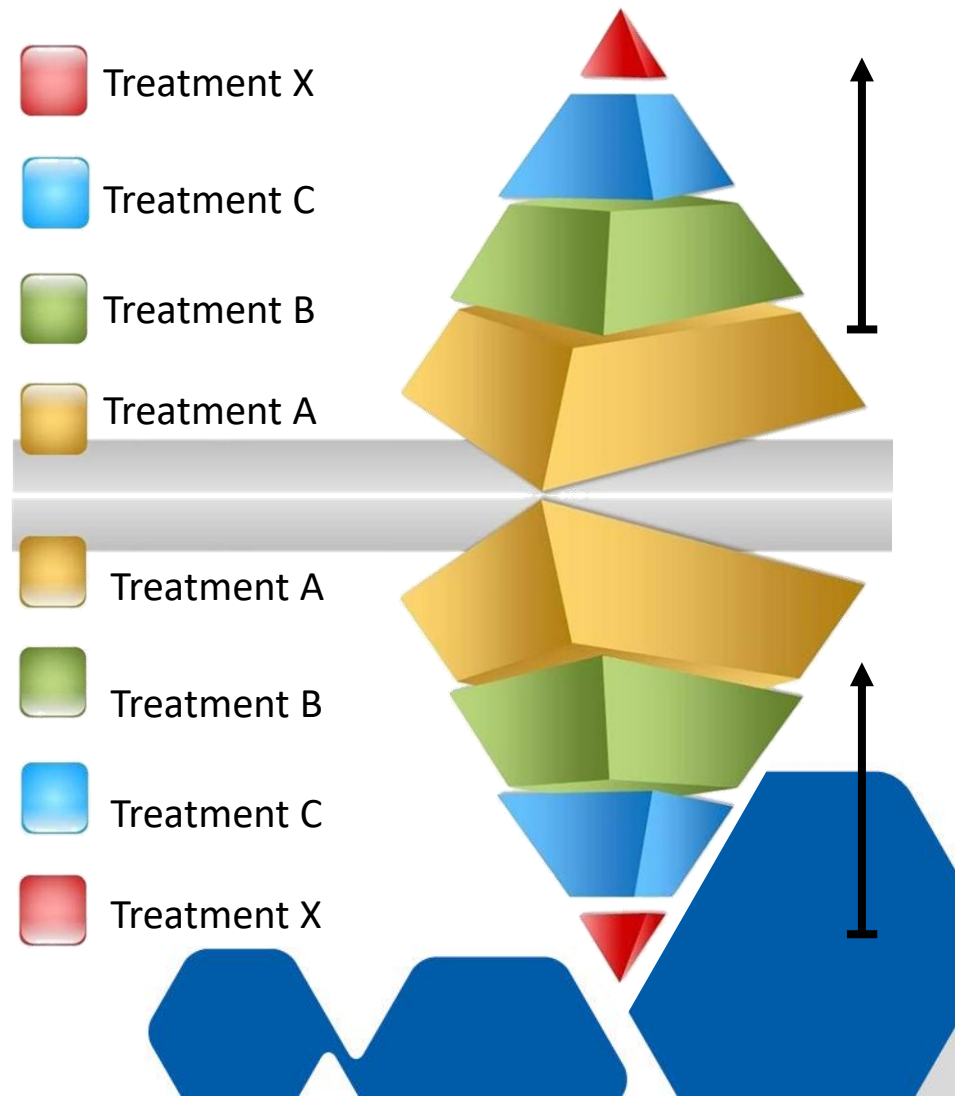
 Treatment A

 Treatment A

 Treatment B

 Treatment C

 Treatment X



Il trattamento precoce riduce il rischio di progressione di disabilità

Time to EDSS 4
in early vs delayed treatment groups

Time to 1 point EDSS progression
in early vs delayed treatment groups

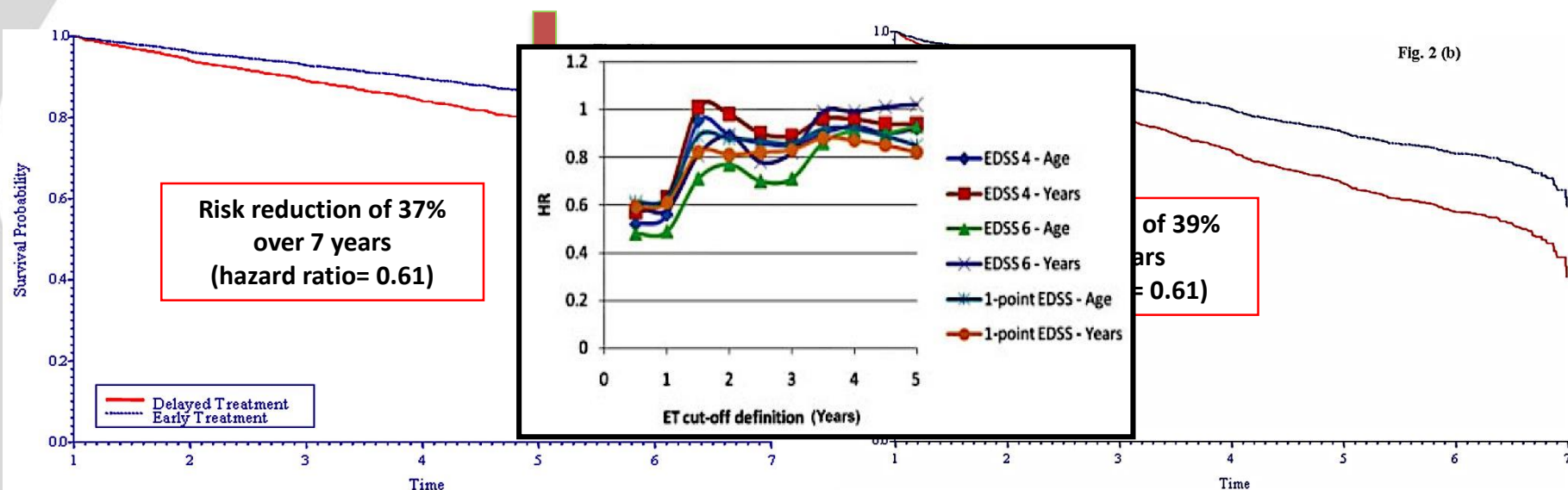


Fig. 2 (b)

Il trattamento precoce riduce significativamente il rischio di raggiungere EDSS 4.0 e 1-point di progressione EDSS

**2570 pz RRMS
trattati IFN β
followed up a
7 anni**

**La maggiore differenza nel vantaggio di trattamento è stata
osservata nei pz RRMS che hanno ricevuto DMTs entro il primo
anno dall'inizio di malattia**

In *PZ poor responders* ai farmaci di prima linea

Qual è il miglior approccio di trattamento per i pz **non responders** ai farmaci di prima linea?

Other 1st line DMTs

Natalizumab

Fingolimod

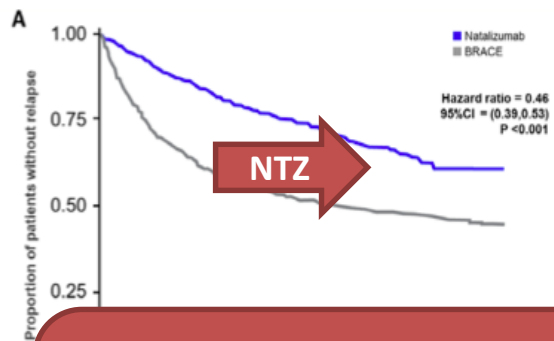
Alemtuzumab

Mitoxantrone or
other IS

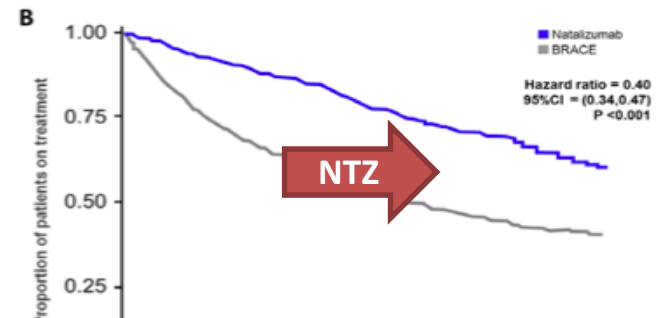
RCTs suggeriscono che il passaggio a DMTs di **seconda linea (NTZ o FTY)** dopo una mancata risposta a trattamento con **BRACE** è in grado di **garantire un miglior controllo** dell'attività di malattia rispetto al cambio con un analogo di classe

Passare a NTZ o switch tra BRACE?

Tempo alla prima ricaduta

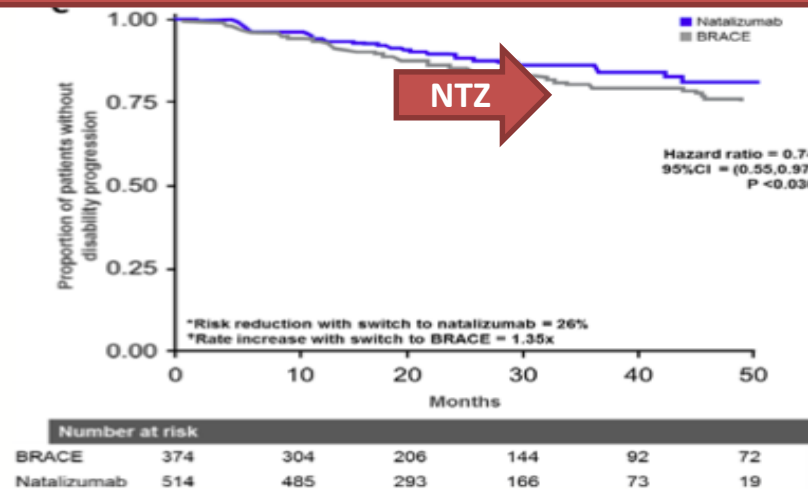


Tempo alla sospensione del trattamento



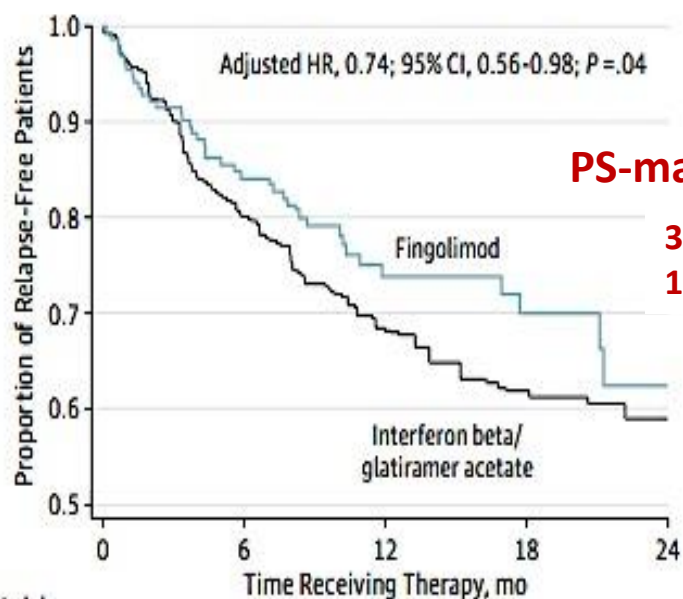
In real-world, il passaggio a un trattamento di seconda linea è la migliore opzione di trattamento per pz *poor-responders* a un trattamento di prima linea

Tempo alla conferma di progressione di disabilità a 3 mesi



Passare a FTY o effettuare uno switch tra i diversi BRACE?

Figure 2. Proportions of Patients Without Relapses in the Matched Cohorts

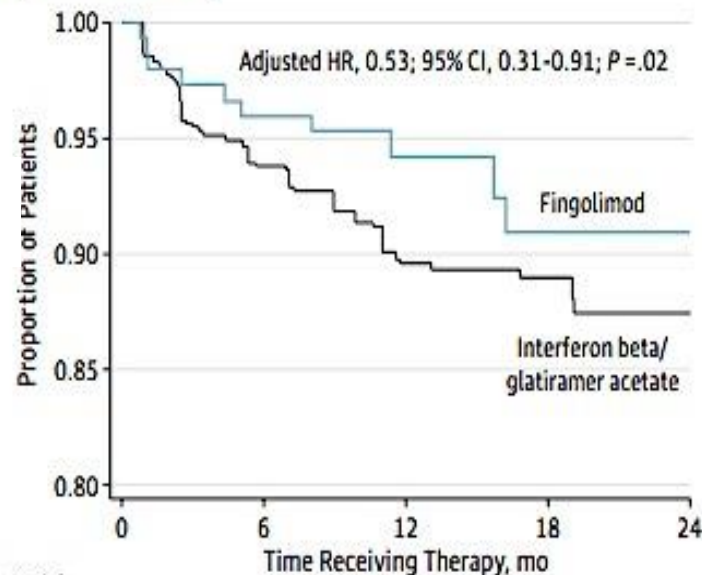


No. of patients at risk	0	6	12	18	24
Fingolimod	148	108	58	33	6
Interferon beta/ glatiramer acetate	379	261	139	66	13

Più basso rischio di prima ricaduta in trattamento

Figure 3. Confirmed Disability Status at 3 Months in the Matched Cohorts

A Without progression of disability



No. of patients at risk	0	6	12	18	24
Fingolimod	148	121	75	40	10
Interferon beta/ glatiramer acetate	379	313	183	100	32

Più basso rischio di progressione di disabilità

Natalizumab vs fingolimod vs self-injectables

Studio multi-centrico, indipendente, post-marketing condotto in Italia

567 non-responders a interferon beta (IFNB) o glatiramer acetate (GA) [dataset A]

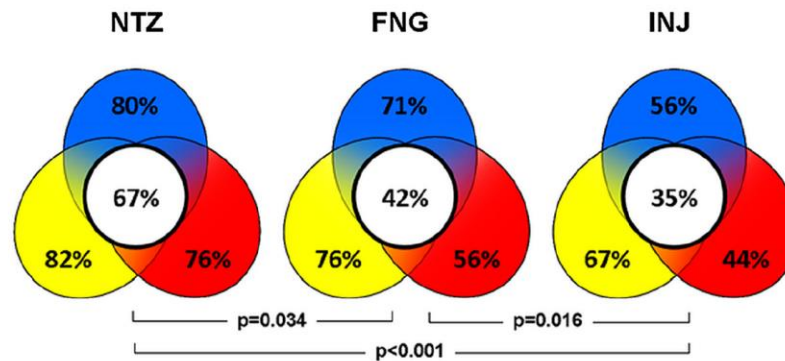
216 treatment-naives con malattia attiva (criterio "B" AIFA) [dataset B]

Follow-up di 24 months dallo switch di trattamento [dataset A] o dall'inizio della terapia [dataset B]

Analisi basata sul PS-matching in rapporto 1:1:1 per selezionare solo pazienti con simili caratteristiche baseline

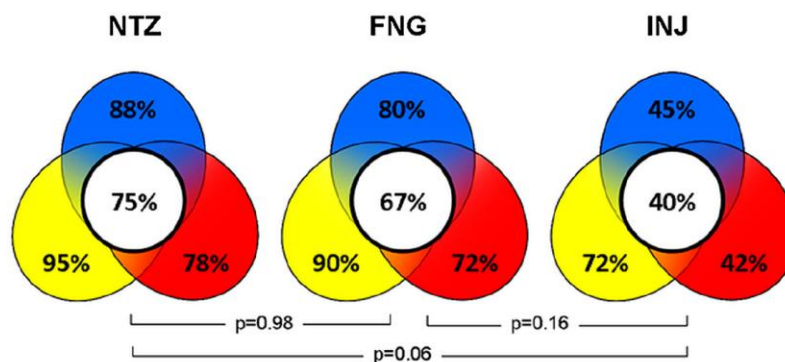
Pazienti
poor-responders

Dataset A



Pazienti naive
highly active

Dataset B

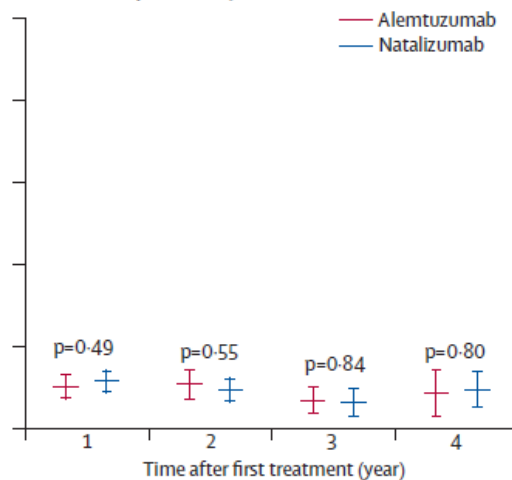


...ora anche alemtuzumab

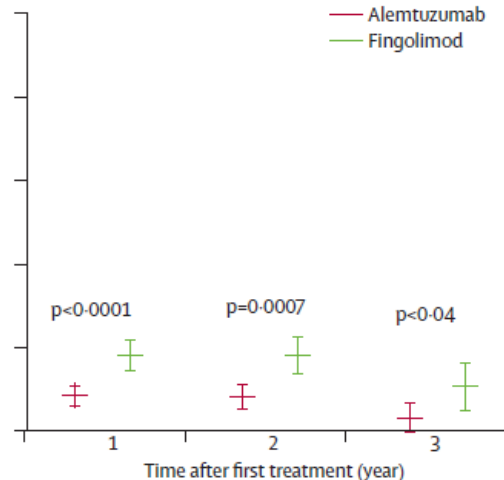
Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study



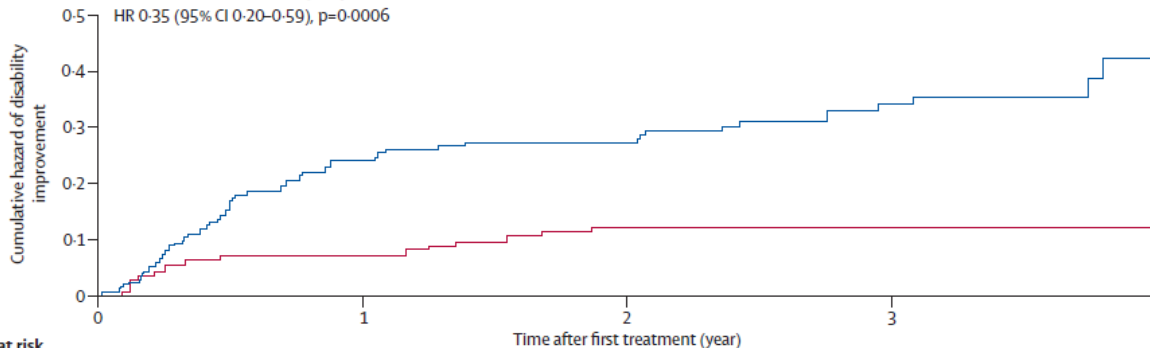
B Annual relapse rate at years 1-4



B Annual relapse rate at years 1-3



E 6-month confirmed disability improvement



Number at risk

Alemtuzumab	138	118	74	42	20
Natalizumab	223	190	118	66	34

1. ATZ e NTZ hanno effetti simili sul tasso di ricaduta annuo
2. ATZ è superiore di FTY e IFN β nel ridurre l'attività di ricaduta
3. NTZ è migliore di ATZ nel miglioramento della disabilità

189 pz ATZ
2155 pz IFN β
828 pz FTY
1160 pz NTZ

5 anni

AGENDA

1. Obiettivi del trattamento
2. Attuali algoritmi terapeutici
- 3. Risposta al trattamento**
4. Sicurezza del trattamento
5. Take home message



Possibili fattori di non risposta ai DMTs (nel primo anno)

- **Attività clinica** (ricadute; progressione di disabilità; modifica EDSS)
- **Attività RMI** (nuove lesioni gd +; nuove/aumentate lesioni in T2)

Criteria (first year of treatment)	Number of patients	Results	Outcome	Refs
<u>≥3 active* lesions</u> <i>Rio et al, 2008</i>	152	• OR 8.3 • 71% sensitivity, 77% specificity	Disability progression over 1–2 years	61
Rio score, <u>≥2 parameters from:</u> • <u>≥1 relapse;</u> • <u>≥1 point confirmed EDSS score increase;</u> • <u>≥3 active* lesions</u> <i>Rio et al, 2009</i>	222	• OR 3.3–9.8 for relapses • OR 6.5–7.1 for progression	Relapse or disability progression over 1–3 years	49
<u>≥3 new T2-weighted lesions</u> <i>Horakova D et al, 2012</i>	172	42% sensitivity, 79% specificity	Relapse or disability progression over 1–5 years	52
<u>Modified Rio score, 1 relapse and >5 new T2-weighted lesions, or ≥2 relapses</u> <i>Wattes MP et al, 2013</i>	365	• HR 4.60 • 24% sensitivity, 97% specificity	Disability progression over 1–3 years	56
<u>Different criteria were applied:</u> • <u>EMA criteria: ≥1 relapse and ≥9 T2-weighted lesions or ≥1 CEL;</u> • <u>≥1 relapse or ≥1 CEL;</u> • <u>≥1 CEL or ≥2 new T2-weighted lesions</u> <i>Prosperini et al, 2014</i>	370	• For each set of criteria: • 34% sensitivity, 90% specificity • 68% sensitivity, 80% specificity • 61% sensitivity, 83% specificity	Relapse or disability progression over 1–4 years	57
<u>MAGNIMS score >0</u> • Score 0: 0 relapses and 0–2 new T2-weighted lesions • Score 1: 0 relapses and ≥3 new T2-weighted lesions or 1 relapse and 0–2 new T2-weighted lesions • Score 2: ≥2 relapses or 1 relapse and ≥3 new T2-weighted lesions <i>Sormani MP et al, 2016</i>	1,280	50% sensitivity, 70% specificity	Disability progression over 1–3 years	59

CEL, contrast-enhancing lesion; EDSS, Expanded Disability Status Scale; EMA, European Medicines Agency; MAGNIMS, Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis; RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis. *T2-weighted lesions or gadolinium-enhancing lesions.

Attualmente, numero e sede delle lesioni alla RM sono i principali fattori prognostici che guidano la scelta terapeutica.
Combinazione di ricadute cliniche e attività alla RM sembra essere il migliore strumento per individuare i pz non responder.

Algoritmi combinati di risposta al trattamento: Rio Score Modificato

<u>Rio Score</u>		<u>Modified Rio Score</u>	
Criterion	Change over the first year	Criterion	Change over the first year
MRI criterion=0	≤2 active* T2 lesions	MRI criterion=0	≤4 (5) [‡] new T2 lesions
MRI criterion=1	>2 active T2 lesions	MRI criterion=1	>4 (5) [‡] new T2 lesions
Relapse criterion=0	No relapses	Relapse criterion=0	No relapses
Relapse criterion=1	≥1 relapse	Relapse criterion=1	1 relapse
		Relapse criterion=2	≥2 relapses
EDSS criterion=0	Increase in EDSS score of <1 point	Not included	Not included
EDSS criterion=1	Increase in EDSS score of ≥1 point, sustained over at least 6 months		
Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion		Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion	

*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. †The cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. Abbreviation: EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Score = 0 (Low risk): new T2 lesions ≤ 4 (5) and relapses=0;

Score = 1 (Median risk); new T2 lesions ≤ 4 (5) and relapses=1, or new T2 lesions >4 and relapses=0;

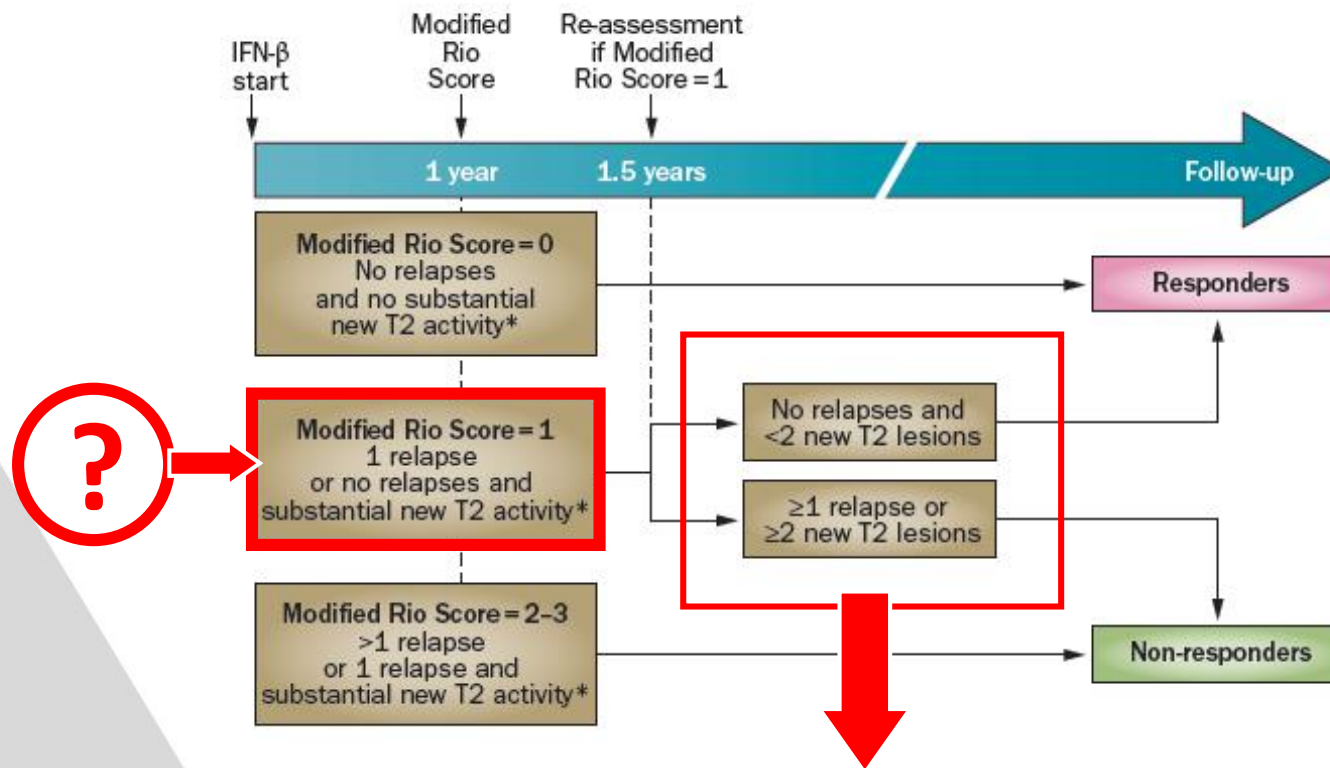
Score = 2; new T2 lesions ≤ 4 (5) and relapses ≥2, or new T2 lesions >4 and relapses=1;

Score = 3; new T2 lesions > 4 (5) and relapses ≥2

High risk

Come valutare la risposta in caso di incertezza?

I pazienti classificati a “medio rischio” mediante il Modified Rio Score sono quelli più difficili da gestire per quanto riguarda la valutazione della risposta al trattamento e le scelte terapeutiche future.



Un nuovo “assessment” clinico e di RM a 18 mesi di terapia (cioè sei mesi dopo la valutazione annuale) può permettere una migliore classificazione di questi pazienti.


ORIGINAL RESEARCH

Exploratory analysis of predictors of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a in multiple sclerosis: TRACER study

Damiano Paolicelli ^{1b}^a, Eleonora Cocco^b, Valentina Di Lecce^a, Vita Direnzo^a, Lucia Moiola^c, Roberta Lanzillo^d, Paola Perini^e, Simona Malucchi^f, Giovanna Borriello^g, Emilio Portaccio^h, Valentina Panettaⁱ, Giuseppe Fenu^b, Francesca Sangalli^c, Laura Cacciaguerra^e and Maria Trojano^a; for the TRACER Group

- ***Elevata aderenza alla terapia con IFN β -1a sc (89,3% pz con aderenza \geq 80%)***
- Individuazione di ***fattori predittivi dell'aderenza***
 - ***Età*** (> aderenza nei pz tra 26 e 40 anni; p=0,006)
 - ***Livello di disabilità*** (> aderenza nei pz con EDSS<4; p=0,016)
 - ***Aderenza al 3^o mese*** (predittiva di aderenza al 12^o mese)
- Causa più frequente di ridotta aderenza: ***sindrome simil-influenzale***
- ***primi 3 mesi di terapia come periodo più critico per la continuità del trattamento***

A multicenter, observational, prospective study of self- and parent-reported quality of life in adolescent multiple sclerosis patients self-administering interferon-β1a using RebiSmart™—the FUTURE study

A. Ghezzi¹  · A. Bianchi¹ · D. Baroncini¹ · A. Bertolotto² · S. Malucchi² · V. Bresciamorra³ · R. Lanzillo³ · N. Milani⁴ · V. Martinelli⁵ · F. Patti⁶ · C. Chisari⁶ · M. Rottoli⁷ · M. Simone⁸ · D. Paolicelli⁸ · A. Visconti⁹ · FUTURE Study Group

Popolazione	Follow-up	Outcomes
50 adolescenti (12-16 anni) SM-RR IFNβ-1a 22mcg 3 volte/sett somministrato con il device RebiSmart. •40 pz completed the study	52 settimane	Endpoint primario: •cambiamento QoL riportato dal pz mediante PedsQL 4.0 Endpoint secondari:

L'uso dell'autoiniettore elettronico RebiSmart determina un miglioramento della qualità della vita negli adolescenti SM-RR in trattamento con IFNβ

Summary	CI)	p value							
Total Scale Score	80.5 ± 15.5	80.7 ± 15.9	0.44 (- 4.1 to 5.0)	0.848	Total Scale Score	78.5 ± 15.9	85.5 ± 14.3	5.27 (0.2 to 10.3)	0.041*
Physical Health Summary Score	81.3 ± 15.9	81.9 ± 15.7	0.56 (- 4.9 to 6.0)	0.837	Physical Health Summary Score	79.6 ± 20.3	83.6 ± 16.9	3.96 (3.2 to 11.1)	0.271
Psychosocial Health Summary Score	79.7 ± 13.8	80.1 ± 14.9	0.34 (- 4.5 to 5.1)	0.886	Psychosocial Health Summary Score	77.5 ± 15.3	83.4 ± 14.4	5.90 (1.2 to 10.6)	0.015*
Scales					Scales				
Physical Functioning	81.3 ± 15.9	81.9 ± 15.7	0.56 (- 4.9 to 6.0)	0.837	Physical Functioning	79.6 ± 20.3	83.6 ± 16.9	3.96 (3.2 to 11.1)	0.271
Emotional Functioning	73.1 ± 17.9	71.8 ± 21.7	- 1.28 (- 7.1 to 4.5)	0.658	Emotional Functioning	68.2 ± 20.5	74.5 ± 22.3	6.22 (0.9 to 13.3)	0.084
Social Functioning	90.3 ± 13.3	91.6 ± 12.7	1.32 (- 2.1 to 4.8)	0.445	Social Functioning	88.8 ± 16.7	93.1 ± 10.6	4.31 (- 0.7 to 9.3)	0.09
School Functioning	75.6 ± 18.5	77.1 ± 19.5	1.41 (- 6.3 to 9.1)	0.713	School Functioning	75.3 ± 19.8	83.1 ± 16.7	7.84 (0.9 to 14.8)	0.029*

- Nessun predittore individuato
- Tasso di aderenza a 12, 24 e 52 settimane dell' 82.5%, 80% e 67.5% rispettivamente.

AGENDA

1. Obiettivi del trattamento
2. Attuali algoritmi terapeutici
3. Risposta al trattamento
- 4. Sicurezza del trattamento**
5. Take home message



Profilo di tollerabilità e sicurezza dei DMTs

FARMACO
IFN beta-1b <i>a gg alterni</i>
IFN beta-1a <i>monosettimanale</i>
IFN beta-1a <i>tre volte a settimana</i>
Glatiramer Acetato <i>ogni giorno</i>
Mitoxantrone <i>ogni 3 mesi</i>
Natalizumab <i>ogni 4 settimane</i>
Fingolimod <i>ogni giorno</i>
Teriflunomide <i>ogni giorno</i>
Fumarate (BG-12) <i>due volte al giorno</i>
Alemtuzumab <i>due cicli (0-12 mesi)</i>
PEG-IFN beta-1a <i>ogni due settimane</i>
Laquinimod <i>ogni giorno</i>

Posologia	Somministrazione
250 mcg	sc
30 mcg	im
44 mcg 22 mcg	sc
20 mg	sc
12 mg/mq	ev
300 mg	ev
0.5 mg	os
14 mg	os
240 mg	os
12 mg	ev
125 mcg	sc
0.3 / 0.6 mg	os

TOLLERABILITA'	SICUREZZA
Flu-like syndrome Reazioni locali	Tiroiditi Rialzo enzimi epatici
Flu-like syndrome	Tiroiditi Rialzo enzimi epatici
Flu-like syndrome Reazioni locali	Tiroiditi Rialzo enzimi epatici
Reazioni locali Reazione sistemica	n.d.r.
Alopecia Nausea e vomito	Leucemia - infertilità Cardiotoss. - infez. opp.
n.d.r.	Infezioni opp. PML
n.d.r.	Infezioni opp. Bradiparitmie
Disturbi G.I. Alopecia	Rialzo enzimi epatici
Flushing Disturbi G.I.	n.d.r.
Reazioni infusionali	Autoimmunità tiroide-reni-piastrine
Flu-like syndrome	n.d.r.
n.d.r.	Rialzo enzimi epatici

Interferone

reazioni locali

- Molto comuni: arrossamento e dolore persistente con la somministrazione sottocutanea
 - Betaferon 85% rispetto al 37% del placebo
 - Rebif 44 92% rispetto al 39% del placebo
- Il sanguinamento prolungato è raro nella sede di iniezione
- La necrosi cutanea si verifica con la somministrazione s.c.
 - la frequenza è maggiore con INF 1b rispetto a 1a (< 5% delle somministrazioni)

Interferone

sintomatologia sistemica post-iniettiva (sindrome simil-influenzale)

- Febbre, cefalea, malessere generale, mialgie
- Inizio 2-6 ore dopo l'iniezione, risoluzione completa in 6-12 ore
- Correlate al temporaneo incremento di interleuchina 6 e prostaglandine (Arnason BGW et al. Clin Neuropharmacol 1994)
- Presenti nel 60% dei pazienti, nei primi 6 mesi
- Si riducono progressivamente con la prosecuzione della terapia



Glatiramer Acetato (Copolimero-1)

Polipeptide sintetico con una composizione di aminoacidi simile alla proteina basica della mielina (L-glutamato, L-alanina, L-tirosina, L-lisina)



Glatiramer Acetato

Meccanismi d'azione

- Inibizione della reattività delle cellule che presentano l'antigene
- Shift da T-helper1 a T-helper2 (induzione di una sottopopolazione linfocitaria con proprietà “anti infiammatorie”)
- ↑↑ citokine anti-infiammatorie (IL4, IL5, IL10)
- Produzione di un fattore neurotrofico protettivo - BDNF

Copolimero-1

Effetti collaterali

Johnson et al, Neurology 1995

	Cop-1	PL
• Reazioni locali	90%	59%
dolore	64%	36%
arrossamento	57%	13%
prurito	38%	4%
indurimento	26%	8%
ecchimosi	22%	36%
• Reazione sistemica	15%	3%
Transitoria e auto-limitante: flush cutaneo, dolore toracico, palpitazioni, ansia, dispnea		

Glatiramer acetato

reazioni locali

- Comuni: dolore persistente, lieve eritema, indurimento del sottocute
- Lipoatrofia: depressione localizzata della pelle determinata dalla perdita dei lipociti nel 10% - 45% dei pazienti (Mancardi GL et al. J Neurol 2000, Edgar C.M. Can.J.Neurol.Sci. 2004).
 - È permanente
 - Può modificare in modo significativo l'aspetto della cute
 - Può essere estesa per una decina di cm e profonda 1,5 cm
 - Prevale sulle braccia e sulle cosce

Insegnare la rotazione e l'ispezione
delle sedi d'iniezione



Glatiramer acetato

Sintomatologia sistemica post-iniettiva

- È un effetto collaterale immediato dopo l'iniezione e si verifica in circa il 10% dei pazienti (Johnson KP et al. Neurology 1995)
- Caratteristiche:
 - Arrossamento del viso
 - Dolore toracico - Palpitazioni
 - Ansia
 - Dispnea - Senso di costrizione alla gola
- Durata compresa tra 30 sec. e 30 minuti – non richiede alcun trattamento ed è autolimitante.

Informare il paziente preventivamente!



Glatiramer acetato

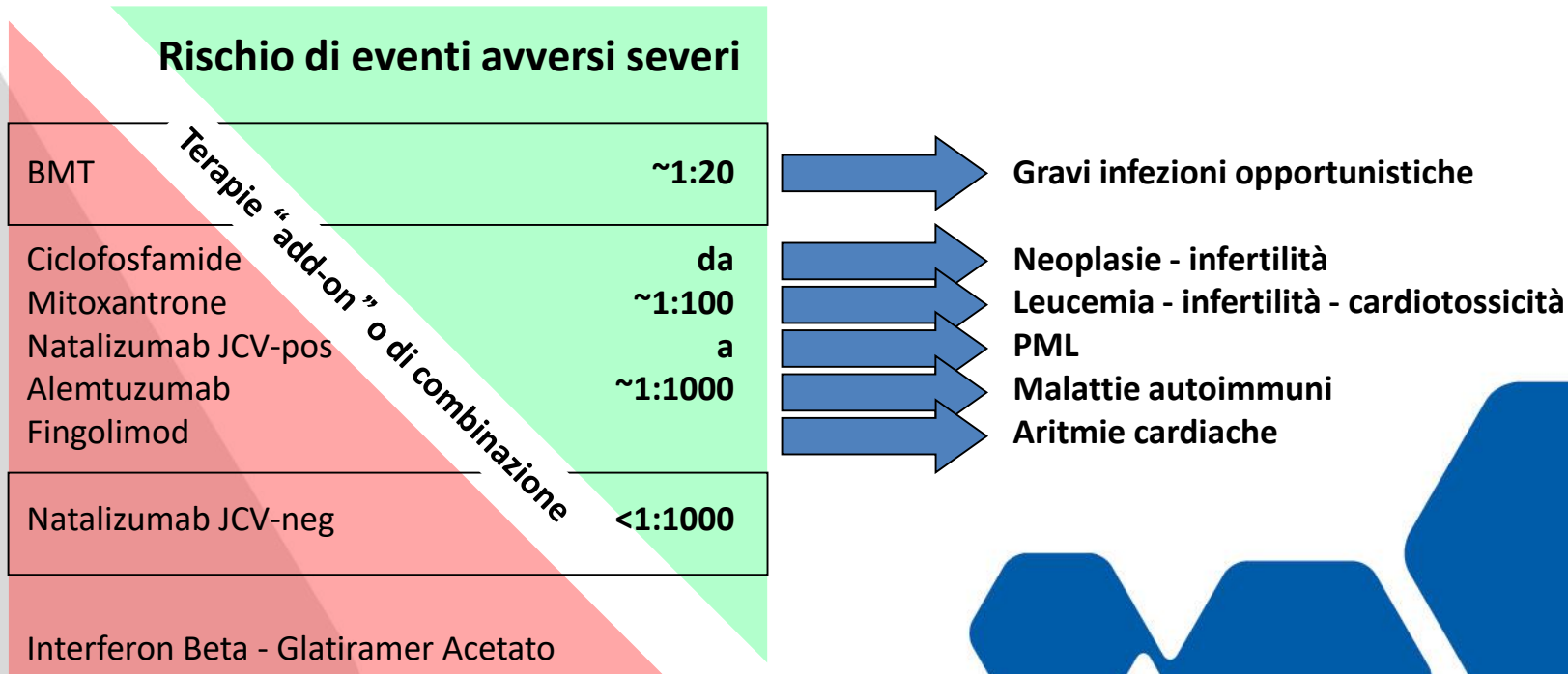
Linfoadenopatia

Si verifica dopo alcuni mesi di terapia

- Prevalenza compresa tra il 12 - 33% dei pazienti (Windhagen A. JNNP 2001)
- Non dolorosa con eccezioni legate alla compressione
- Non associata ad arrossamento della cute sovrastante
- Prevale nella regione inguinale – occasionalmente generalizzata
- Gli esami ematologici sono normali – nel quadro bioptico è presente iperplasia linfo-follicolare senza atipie

Eventi avversi seri associati alle DMTs

Meccanismo di azione	Farmaco
Inibizione del traffico di cellule immunitarie (sequestro)	Fingolimod – Natalizumab – DMF?
Inibizione della replicazione cellulare (citostatici - citotossici)	Mitoxantrone - Ciclofosfamide - Azatioprina - Teriflunomide
Deplezione selettiva di cellule immunitarie	Alemtuzumab - Rituximab - Ocrelizumab
Regolazione della risposta immunitaria	Interferon Beta - Glatiramer Acetato - DMF - Laquinimod



Gravidanza e DMT

Drug	Pregnancy category
Interferon Beta	C
Glatiramer acetate	B
Fingolimod	C
Natalizumab	C
Mitoxantrone	D
Alemtuzumab	C
Monoclonal anti-CD20	C
Dimethylfumarate	C
Daclizumab	C
Teriflunomide	X / C?

AGENDA

1. Obiettivi del trattamento
2. Attuali algoritmi terapeutici
3. Risposta al trattamento
4. Sicurezza del trattamento
- 5. Take home message**

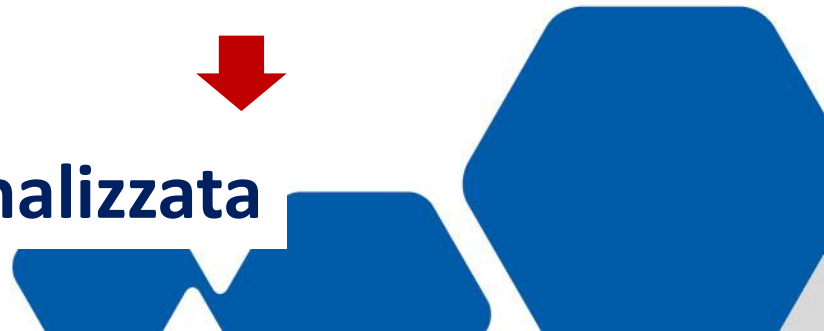


Take home messages

- La disponibilità di nuovi farmaci con meccanismo di azione meglio caratterizzato ha cambiato le aspettative sull'efficacia del trattamento (NEDA-3, NEDA-4, NEP)
- La terapia precoce rimane un *milestone* nella gestione della SM
- La scelta dell'algoritmo terapeutico è un processo complesso che deve basarsi sulla prognosi, i fattori di rischio per sviluppare eventi avversi, lo stile di vita e i progetti di vita (gravidanza) del singolo paziente
- La valutazione della risposta al trattamento è un processo attivo che si basa sul decorso clinico e radiologico nel primo anno di trattamento, ma che non può prescindere dalla valutazione dell'aderenza al trattamento (un farmaco non assunto e assunto male non può funzionare)
- I marcatori biologici possono perfezionare la valutazione della risposta al trattamento
- In caso di mancata risposta al trattamento gli anticorpi monoclonali sembrano essere più efficaci nel controllo della malattia, ma a fronte di un profilo di rischio peggiore (PML, autoimmunità, etc) e difficoltà nella gestione della loro eventuale futura sospensione (rebound)



Medicina Personalizzata



Grazie per l'attenzione!

