



ASSOCIAZIONE AMICI DEL CENTRO PER LA SCLEROSI MULTIPLA

dell'ISTITUTO SCIENTIFICO
H SAN RAFFAELE ONLUS



Struttura Lionistica*

www.acesm.org

Foglio d'informazione n° 47

giugno 2011

FAMPRIDINA E SATIVEX: IN ARRIVO DUE "NUOVE" TERAPIE SINTOMATICHE

Come già ormai ampiamente noto attraverso organi di stampa ufficiali ed internet, il 2011 ha visto l'approvazione del Fingolimod (FTY), primo farmaco orale per la terapia della sclerosi multipla.

In questo stesso anno, anche se con meno rumore mediatico, si stanno facendo importanti passi in avanti anche per le terapie cosiddette sintomatiche, ovvero in grado di fornire un aiuto terapeutico per la gestione dei sintomi che spesso si determinano nel corso della malattia.

Nei primi mesi dell'anno in Spagna è stato autorizzato l'utilizzo del Sativex per il trattamento della spasticità secondaria a sclerosi multipla. In passato sul nostro notiziario e sul sito web del Centro ACeSM abbiamo già visto che ormai diversi studi sperimentali hanno attestato l'efficacia di questo farmaco per alleviare i disturbi determinati dalla spasticità quali rigidità muscolare e dolore da spasmi e contratture muscolari. L'autorizzazione al suo utilizzo in Spagna comporta la partenza del cosiddetto meccanismo della "reciprocità" tra i paesi della Comunità Europea che sono tenuti a riconoscere analogo diritto di prescrittibilità e rimborsabilità (completa o parziale). Abbiamo adesso di fronte i cosiddetti "tempi burocratici" che fanno prevedere una possibile effettiva conclusione dell'iter verso la fine dell'anno corrente o inizi del 2012, augurandoci la massima riduzione possibile dell'attesa.

Ultimo, ma non ultimo, arriva il riconoscimento dell'ente europeo per il farmaco (European Medicine Agency - EMA) che il 20 maggio scorso ha autorizzato l'utilizzo in Europa della Fampridina nei soggetti con sclerosi multipla per il miglioramento della capacità deambulatoria. Prima che vi siano attese sbagliate

verso questo interessante agente terapeutico, va chiarito che non si tratta di una terapia in grado di far recuperare la capacità di camminare, ma di un trattamento che aiuta a ridurre la fatica del camminare determinata dalla sclerosi multipla.

La Fampridina è infatti un derivato della 4-aminopiridina, molecola a preparazione galenica ampiamente utilizzata nella cura della fatica determinata da sclerosi multipla. La grossa novità consiste nella formulazione a lento rilascio che consente l'assunzione di 2 sole compresse nel corso della giornata e nella stabilità farmacologica di Fampridina che ne determina l'efficacia costante nell'arco delle 24 ore. Negli studi sperimentali che hanno portato alla registrazione del farmaco si è visto che i soggetti che hanno usato Fampridina hanno evidenziato, nel 30% dei casi un netto miglioramento della velocità del cammino ai test valutazione utilizzati nello studio. Pochi gli eventi avversi severi determinati dalla terapia: si dovrà porre comunque molta attenzione all'utilizzo nelle persone che hanno avuto una storia di crisi epilettiche perché, così come la aminopiridina, vi è un rilevante incremento del rischio di crisi.

Ora l'ultima parola spetterà all'Agenzia Italiana dedicata al controllo dei farmaci (AIFA) che dovrà analizzare la documentazione di entrambi i farmaci per valutare i criteri di rimborsabilità ed i costi di entrambe le molecole.

Dr. Paolo Rossi - *Neurologo*

PREDISPOSIZIONE ALLA SCLEROSI MULTIPLA E FUNZIONI BIOLOGICHE

Negli ultimi anni l'avvento di tecnologie raffinate e potenti ha permesso di identificare nuove regioni

* ACeSM fu fondata nel 1986 come service Lions Club Milano Madonnina.

genetiche che regolano la suscettibilità alla sclerosi multipla. Tuttavia, come per tutte le patologie umane complesse, la SM non origina da cambiamenti in singoli geni, ma dall'interazione tra molteplici fattori genetici ed ambientali. Al fine di comprendere meglio il ruolo dei geni predisponenti nell'eziopatogenesi della SM, l'analisi quindi di singole varianti geniche, ciascuna conferente solo un modesto rischio in termini di suscettibilità alla SM, non è estremamente informativa. Ben più rilevante è determinare se e come tali geni collaborino in precise funzioni molecolari e cellulari.

Questo è stato l'oggetto di studio di un lavoro scientifico pubblicato nel mese di Aprile 2011 sulla rivista PLoS ONE dal gruppo della Dott.ssa Cinthia Farina, che ha recentemente raggiunto l'INSpE (Menon R, Farina C (2011) "Shared Molecular and Functional Frameworks among Five Complex Human Disorders: A Comparative Study on Interactomes Linked to Susceptibility Genes." PLoS ONE 6(4): e18660. doi:10.1371/journal.pone).

A tal scopo è stata ricostruita la rete di interazioni associate ai geni di suscettibilità e ne sono state analizzate le funzioni. In termini più semplici, ci siamo chiesti se i geni predisponenti potessero funzionare da punti di snodo fondamentali di un'unica impalcatura, piuttosto che essere considerati come entità distinte e separate. Rispondere a tale domanda è stato possibile grazie alla consultazione di database scientifici robusti ed all'utilizzo di tecniche avanzate di bioinformatica e di biologia dei sistemi che hanno portato all'elaborazione dell' "interattoma genetico" della sclerosi multipla, ove per interattoma si intende l'insieme di tutte quelle molecole in grado di interagire con i geni di suscettibilità. Lo stesso procedimento è stato applicato ai geni che predispongono ad altre patologie umane complesse che hanno in comune con la sclerosi multipla alcuni aspetti patogenetici. Abbiamo infatti elaborato gli interattomi genetici di due patologie neurodegenerative (malattie di Alzheimer e di Parkinson) e di due patologie autoimmuni (diabete di tipo I ed artrite reumatoide) al fine di rilevare eventuali similitudini. In seconda analisi, si è valutato quali fossero le funzioni biologiche complesse regolate dagli interattomi. Una prima osservazione interessante è che effettivamente la suscettibilità a patologie distinte può convergere verso reti molecolari e biologiche comuni. Infatti, l'interattoma della sclerosi multipla è risultato molto simile a quello delle patologie autoimmuni: nonostante i geni predisponenti siano distinti, essi giocano un ruolo negli stessi processi cellulari. Questo vuol dire che potenzialmente l'assetto genetico individuale può portare all'alterato espletamento di alcune funzioni biologiche. La seconda osservazione importante evidenziata dall'analisi bioinformatica degli interattomi è che molti dei pro-

cessi identificati hanno chiara rilevanza nell'eziopatogenesi della SM, perché hanno già trovato una validazione sperimentale, sostanziando l'ipotesi che i cambiamenti in queste funzioni possano essere proprio determinati dall' "impalcatura" genetica.

La ricostruzione quindi degli interattomi genetici ha permesso di chiarire le conseguenze funzionali relative ad ogni gene predisponente e di valutare gli effetti combinati di più varianti genetiche sulle funzioni cellulari. Tali informazioni sono importanti perché potranno aiutare in futuro ad elaborare approcci terapeutici che mirino a normalizzare queste funzioni complesse nella sclerosi multipla.

Dott.ssa Cinthia Farina - *Biologa*

TYSABRI: TERAPIA MOLTO EFFICACE, ORA PIÙ SICURA.

La sclerosi multipla (SM) dispone ad oggi di numerose terapie preventive approvate dall'agenzia regolatoria del farmaco. Gli immunomodulanti, ossia l'interferone beta ed il glatiramer acetato, sono oramai approvate da quasi quindici anni; sappiamo che sono parzialmente efficaci nel ridurre le ricadute di malattia e l'accumulo di nuove lesioni e/o la comparsa di lesioni captanti alla RM encefalo ma soprattutto sappiamo che hanno pochi effetti collaterali e che sono sicuri anche dopo decenni di trattamento. Vi sono poi trattamenti di secondo livello ma riservati alle forme di malattia più aggressive sin dall'esordio o poco responsive ai trattamenti immunomodulanti. Fra queste terapie quella approvata da lungo tempo è l'immunosoppressore mitoxantrone (Novantrone), farmaco molto potente ed efficace ma non esente da effetti collaterali e da rischi a lungo termine (fra cui il rischio molto elevato di leucemia e meno di cardiopatia). Questi rischi sono stati messi in luce dopo oltre dieci anni di uso del farmaco proprio perché tali malattie si possono manifestare anche a distanza di tempo, perciò questo trattamento è ora usato solo per un breve periodo e riservato a forme aggressive di malattie soprattutto all'esordio.

Un altro farmaco di secondo livello, approvato invece recentemente, è il natalizumab (Tysabri), anticorpo monoclonale che impedisce l'ingresso dei linfociti sia di quelli buoni che di quelli autoreattivi, nel sistema nervoso centrale. In tal modo viene impedita l'aggressione della mielina e la conseguente formazione di lesioni che causano i sintomi della sclerosi multipla. Il natalizumab si è dimostrato molto efficace nel ridurre sia le ricadute di malattia che l'accumulo di nuove lesioni e/o la comparsa di lesioni captanti alla RM encefalo, con un'attività circa doppia a livello clinico e circa tripla a livello neuroradiologico rispetto ai

farmaci immunomodulanti. Il farmaco è estremamente ben tollerato dai pazienti in quanto presenta pochi effetti collaterali soprattutto rispetto all'interferone. Inoltre, richiede una sola somministrazione per via endovenosa al mese rispetto alla somministrazione per via sottocutanea o più volte alla settimana nel caso degli interferoni o tutti i giorni come nel caso del Copaxone, quindi consente ai pazienti un'ottima qualità di vita. La terapia con natalizumab è però anche associata al rischio di sviluppo di una grave e assai rara infezione opportunistica del sistema nervoso centrale nota come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Si tratta di una malattia del sistema nervoso centrale, caratterizzata da una distruzione della mielina, come nella sclerosi multipla ma in maniera molto più massiva, e causata da una riattivazione di un'infezione latente di un virus chiamato JC. Dal 48 al 60% della popolazione viene infettata da questo virus durante la vita, soprattutto nell'adolescenza, tuttavia tale infezione non dà alcun sintomo e quindi nessuno può sapere se l'ha contratta. Il virus rimane poi latente nel rene e negli organi linfoidi. Solo in corso di malattie ematologiche, come le leucemie ed i linfomi, o in corso di AIDS tale virus si può riattivare diventando da virus silente a virus aggressivo. Recentemente tale malattia è stata descritta anche nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali e fra questi rientra anche il natalizumab. La PML è una malattia che si instaura subdolamente e causa prevalentemente cambiamenti nel comportamento, emiparesi, deficit visivi e disturbi del linguaggio. Nel caso di sospetto di PML vanno eseguiti sia una RM encefalo con gadolinio che evidenzia aree di alterato segnale della sostanza bianca che vanno differenziate dalle lesioni da SM, sia una puntura lombare per ricercare la presenza del virus nel liquor cerebrospinale. Il trattamento della PML è la immunoricostruzione ossia riportare il sistema immunitario a funzionare correttamente con l'entrata dei linfociti, anche di quelli che possono combattere il virus della PML all'interno del sistema nervoso centrale. Questa immunoricostruzione si ottiene sia con la sospensione immediata del farmaco che con plasmaferesi ossia con il lavaggio del sangue che consente di portare via il natalizumab ancora in circolo. La PML nei pazienti affetti da malattie ematologiche o AIDS, porta nella maggior parte dei casi alla morte a causa delle scarse difese immunitarie di tali pazienti, mentre nei pazienti affetti da sclerosi multipla che presentano un sistema immunitario funzionante vi è una capacità dell'organismo di reagire contro il virus e quindi la mortalità è ridotta al 20%. Bisogna comunque ricordare che la disabilità residua può essere da lieve a moderata a grave. Ciò che fa la differenza è la tempestività nel porre diagnosi e nella successiva sospensione del trattamento ed effettuazione della plasmaferesi.

Ad oggi sono trattati più di 100.000 pazienti affetti da SM con natalizumab ed i casi segnalati di PML sono 124 a maggio 2011 con un rischio globale di 1 paziente su 1000 trattati. Grazie ad un attento monitoraggio dei pazienti trattati con Tysabri e dei casi di PML, sono stati individuati dei fattori di rischio per lo sviluppo della PML. I primi due ad essere individuati sono stati: la durata del trattamento (maggiore è la durata maggiore è il rischio soprattutto dopo i due anni) ed il secondo è il precedente uso di terapie immunosoppressive (l'aver fatto uso di farmaci come il mitoxantrone, la ciclofosfamide o l'azatioprina espone i pazienti ad un rischio quasi 5 volte maggiore rispetto ai pazienti che non li hanno assunti).

L'ultimo fattore di rischio recentemente individuato è la positività per anticorpi contro il virus JC. Per sviluppare la PML è, infatti, necessario aver avuto l'infezione con il virus JC. Sino ad ora le metodiche usate per cercare di individuare i pazienti con precedente infezione non erano utili né affidabili. Recentemente, però, è stata messa a punto una metodica per individuare con accuratezza la presenza degli anticorpi anti JC virus nel sangue dei pazienti. I primi studi, che hanno usato tale nuovo test, hanno trovato nei pazienti affetti da SM e trattati con natalizumab una percentuale di pazienti positivi agli anticorpi di circa il 55%. Questo test rappresenta un'arma in più nel valutare paziente per paziente il rischio di sviluppare la PML. I pazienti che risultano positivi per gli anticorpi anti-JC virus sono a maggior rischio perché hanno nel loro organismo il virus che, in determinate condizioni, potrebbe riattivarsi. Al contrario i pazienti che risultano negativi hanno un rischio vicino allo zero perché senza il virus non può svilupparsi la PML. Anche qui al Centro Sclerosi Multipla dell'Osp. S. Raffaele è stato condotto uno studio coordinato dal prof. Comi i cui risultati sono stati recentemente presentati al congresso americano di Neurologia. Nell'estate del 2010 sono stati raccolti i campioni di sangue di 378 pazienti affetti da SM e seguiti presso tre centri SM: HSR di Milano, HSR di Cefalù e S. Antonio Abate di Gallarate. La percentuale di pazienti positivi per gli anticorpi anti-JC virus è stata del 58%, la percentuale è più bassa nelle donne (53% contro il 67% degli uomini), tende ad aumentare con l'età, non è correlata al precedente uso di farmaci immunosoppressori o alla durata del trattamento.

Proprio per l'importanza e l'affidabilità, questo test da pochi mesi è divenuto disponibile per tutti i pazienti dei Centri Sclerosi Multipla (sia per i pazienti in attuale trattamento con Tysabri sia per quelli che potrebbero iniziarlo). Consiste in un prelievo di sangue che viene inviato in un laboratorio di riferimento in Danimarca ed i risultati sono disponibili in circa una settimana.

Va comunque ricordato che esiste, come in tutti i test

diagnostici, una percentuale di falsi negativi del 2,5% (ossia di pazienti che risultano negativi pur essendo positivi). Inoltre ogni anno il 2% di pazienti può andare incontro ad una sieroconversione (ossia un paziente sieronegativo diventa sieropositivo a causa del fatto che il JC virus è ubiquitario e che quindi l'infezione può avvenire per tutto il decorso della vita). Per questi motivi, il test nei pazienti sieronegativi va ripetuto almeno una volta all'anno.

Per i pazienti sieropositivi, il proseguimento della terapia va attentamente valutato oltre i 18-24 mesi di trattamento soprattutto in chi ha fatto uso in precedenza di farmaci immunosoppressori. Occorrerà tener conto del rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente. In molti casi il piatto della bilancia sarà a favore dei rischi e pertanto a favore della sospensione, ma vi saranno casi per cui vale la pena di continuare a rischiare con un attento monitoraggio perché il paziente non ha alternative terapeutiche e/o il rischio alla sospensione di accumulare disabilità è molto alto. Per i pazienti sieronegativi, la terapia può essere proseguita con tranquillità sempre con il monitoraggio clinico e di RM e con l'accortezza di ripetere almeno una volta all'anno il test per gli anticorpi anti JC virus.

Quando si valuta la possibile sospensione dalla terapia con natalizumab bisogna tener conto che vi possono essere problemi di riattivazione clinica (ossia comparsa di ricadute di malattia) e/o neuroradiologica (comparsa di nuove lesioni e/o riattivazione di

vecchie lesioni) alla sua sospensione. Nella nostra casistica circa il 45% dei pazienti ritornano fra i quattro e i sei mesi dalla sospensione all'attività di malattia che avevano prima di iniziare il Tysabri, mentre circa il 5% può manifestare una riattivazione superiore (il cosiddetto "rebound") a quella pre-natalizumab. La nostra strategia è quella di iniziare immediatamente un immunomodulante (interferone o Copaxone) al termine della terapia con Tysabri e qualora vi sia una riaccensione della malattia di trattare i pazienti con cicli di cortisone mensili sino al 6 mese. Quindi se vengono superati i sei mesi dopo la sospensione, fase in cui il Tysabri è ancora parzialmente attivo seppur in netta riduzione, proseguiamo con la terapia immunomodulante. In caso di importante riattivazione di malattia si torna ad un farmaco di seconda linea (immunosoppressori fra cui anche il fingolimod o la ripresa del natalizumab).

In conclusione la terapia con natalizumab è per ora il farmaco più efficace nella terapia per la sclerosi multipla ed è generalmente ben tollerato. Rimane il problema del rischio di PML, tuttavia la recente introduzione di questo test per gli anticorpi anti JC virus permette una migliore stratificazione del rischio rendendo il farmaco più sicuro e quindi la prospettiva futura è di poterlo usare anche come trattamento di prima linea.

Dott.ssa Lucia Moiola - *Neurologa*
e Dott.ssa Francesca Sangalli



LE DOMANDE DEI PAZIENTI

D: Sono una paziente affetta da SM e sono rimasta gravida in corso di terapia con Interferone. Corro qualche rischio?

R: Gentile paziente,

innanzitutto è bene chiarire che non esistono dati che associno l'essere malati di SM ad un aumentato rischio di aborti spontanei o di difetti alla nascita del bambino. Un recente studio di un gruppo svedese ha cercato di chiarire se il fatto di rimanere gravide in corso di terapia potesse incidere sull'andamento della gravidanza stessa. Finora, la mancanza di dati conclusivi faceva consigliare di sospendere il farmaco sia in caso di progetto di gravidanza (cioè prima di rimanere incinta) che in corso della stessa. Gli autori hanno preso in esame 1022 casi di esposizione all'uso di Interferone Beta 1a in corso di gravidanza, la maggior parte dei quali aveva sospeso il trattamento dopo meno di un mese e mezzo dal concepimento (ovvero appena resisi conto dell'avvenuta gravidanza). Lo studio ha documentato che le percentuali di anomalie presenti nel bambino o di aborti spontanei nelle mamme che erano rimaste gravide in corso di utilizzo di Interferone risultava uguale a quello della popolazione generale (ovvero donne non malate e che non usavano Interferone). In definitiva, i dati di questo importante studio segnalano la non necessità di sospendere il farmaco prima di intraprendere la gravidanza e la possibilità di farlo non appena si è instaurata la stessa in quanto non sembrerebbero evidenti rischi aggiuntivi rispetto alla popolazione generale se si rimane gravide in corso di terapia ma la si sospende entro 45 giorni dall'avvenuto concepimento.

Sono comunque suggeriti studi a lungo termine che possano valutare la sicurezza del farmaco anche a distanza sullo stesso campione di popolazione studiata.

Dr. Bruno Colombo - *Neurologo*

“Avanti Tutta!”

Insieme per ACeSM HSR – ONLUS “La speranza nella ricerca

RENZO ARBORE

L’Orchestra Italiana



Grande festa in occasione del 25° anniversario di ACeSM Onlus. In più di 1600 abbiamo avuto il piacere di applaudire, lo scorso 23 marzo al Teatro Smeraldo di Milano, il grande showman accompagnato dall’Orchestra Italiana, in uno spettacolo dedicato al compleanno della nostra Associazione.

Madrina del galà Lorena Bianchetti.

Sul palco è stata chiamata la signora Ruffini –socio fondatrice- che ha ricordato i primi passi e il grande sviluppo in questi 25 anni, trascorsi nell’assistere i pazienti e nel raccogliere fondi per finanziare la ricerca. Ricerca che ha dato grandi risultati come ha sottolineato il Prof. Comi, Direttore Scientifico di ACeSM.

Poi la musica l’ha fatta da padrona: Renzo Arbore con la grande professionalità, la forte carica di simpatia e la capacità di coinvolgere i presenti con le canzoni più famose del repertorio, ci ha regalato uno spettacolo indimenticabile.

Un ringraziamento a Novartis che ha sostenuto l’iniziativa.



5%

Ricordiamo a tutti il nostro numero di Codice Fiscale:

08510350153



IL VOSTRO INDIRIZZO MAIL

Invitiamo i lettori interessati a ricevere il notiziario via mail, ad inviarci il proprio indirizzo di posta elettronica: oltre a ridurre i tempi, questo ci permetterà una riduzione dei costi di spedizione.

CONTRIBUTI

Qui di seguito potete trovare i nostri riferimenti per eventuali contributi:

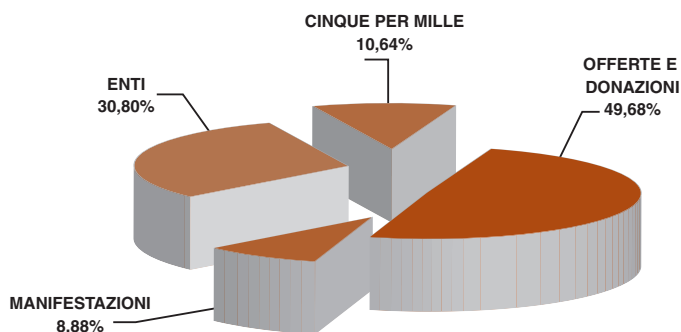
Banca Popolare di Milano Ag. 0013
Iban IT65 F 05584 01613 000000013780
c/c Postale: 56019201

Bilancio ACeSM al 31/12/2010

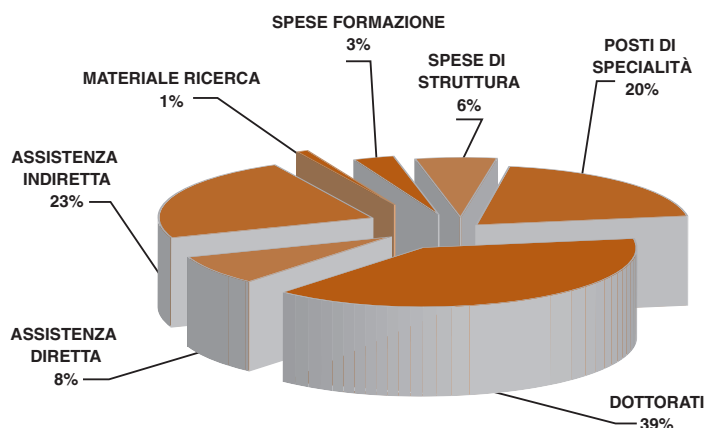
Lo scorso 9 Maggio si è tenuta, presso l'Aula San Paolo al Dimer dell'Ospedale S. Raffaele, l'Assemblea Ordinaria della nostra Associazione. In tale occasione è stato presentato e approvato il bilancio consuntivo 2010 (composto dalla Relazione, dal Bilancio e dalla Nota Integrativa), chiuso con un avanzo di €82.878,00, che è stato rinviato a Fondo Patrimoniale.

Riportiamo qui i dati che riteniamo più significativi.

Il rendiconto finanziario evidenzia che il 49,68% dei proventi è rappresentato da offerte e donazioni, il 8,88% da contributi da manifestazioni, il 30,80% da contributi Senato della Repubblica Italiana e il 10,64% dal cinque per mille.



I costi sono così distribuiti più in dettaglio



Ricordiamo che è possibile visionare l'intera documentazione presso i nostri uffici, o richiederne l'invio elettronico o cartaceo alla nostra Segreteria.