

“Sclerosi Multipla: pratica clinica e orizzonti terapeutici”

Perugia venerdì 28 - sabato 29 novembre 2014

EVENTO FORMATIVO 11-106984

Razionale scientifico e obiettivo formativo del corso

PREMESSE	2
I SESSIONE - NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE E DI STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO.....	2
II SESSIONE - SCENARI TERAPEUTICI NELLA PRATICA CLINICA: ESPERIENZE A CONFRONTO	3
III SESSIONE - PLASTICITÀ E RIABILITAZIONE	3
IV SESSIONE - RM E SCLEROSI MULTIPLA.....	4
V SESSIONE - GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA.....	5
VI SESSIONE - DIREZIONI FUTURE NELLA TERAPIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA ..	5
DESTINATARI DEL PROGETTO.....	6
OBIETTIVO FORMATIVO.....	6

PREMESSE

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa demielinizzante, cioè con lesioni a carico del Sistema Nervoso Centrale. Per molti anni è stata considerata una malattia della sostanza bianca del Sistema Nervoso Centrale, tuttavia un numero crescente di studi ha dimostrato anche un coinvolgimento della sostanza grigia. Nella Sclerosi Multipla si verificano un danno e una perdita di mielina in più aree (da cui il nome «multipla») del Sistema Nervoso Centrale. Queste aree di perdita di mielina (o «demielinizzazione») sono di grandezza variabile e prendono il nome di placche.

Nel mondo si contano circa 2,5-3 milioni di persone affette da SM, di cui 600.000 in Europa e circa 72.000 in Italia. La distribuzione della malattia non è uniforme: è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia del Sud. La prevalenza della malattia al contrario sembra avere una progressiva riduzione con l'avvicinarsi all'Equatore.

La SM può esordire a ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni e nelle donne, che risultano colpite in numero doppio rispetto agli uomini. Per frequenza è la seconda malattia neurologica nel giovane adulto e la prima di tipo infiammatorio cronico. La causa o meglio le cause sono ancora in parte sconosciute, tuttavia la ricerca ha fatto grandi passi nel chiarire il modo con cui la malattia agisce, permettendo così di arrivare a una diagnosi e a un trattamento precoce che consentono alle persone affette da questa patologia di mantenere una buona qualità di vita per molti anni.

La maggior parte dei trattamenti disponibili sono farmaci “sintomatici”, ossia alleviano un sintomo senza però modificare i meccanismi alla base della malattia e quindi il suo andamento, mentre i farmaci immunosoppressori e immunomodulanti, controllando la risposta immunitaria alterata, possono rallentare l'evoluzione della patologia. Oggi a ogni soggetto affetto da SM viene assicurato un trattamento personalizzato secondo le più aggiornate Linee Guida condivise a livello internazionale, e sono diverse le nuove molecole in via di sviluppo e i farmaci già registrati per altri impieghi che, pur in assenza di studi controllati, vengono comunemente utilizzati per la cura della SM.

Lo scopo del presente incontro è di discutere la pratica clinica e gli orizzonti del trattamento alla luce delle nuove evidenze relative alla diagnostica ed al trattamento della patologia

I SESSIONE - NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE E DI STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Il trattamento di prima linea della SMRR (Sclerosi Multipla Recidivante Remittente) annovera tra i farmaci di prima scelta gli interferoni β e il glatiramer acetato, che hanno mostrato in numerosi trial di fase III un'efficacia comparabile in termini di riduzione di ricadute, rallentamento della progressione di disabilità e riduzione del carico lesionale e di malattia nella SMRR.

Per le forme di malattia più aggressive sin dall'esordio, o poco rispondenti ai trattamenti immunomodulanti, vi sono poi terapie di secondo livello come mitoxantrone, non esente da effetti collaterali e rischi nel lungo termine, e natalizumab, anticorpo monoclonale che impedisce l'aggressione della mielina e la conseguente formazione di lesioni proprie della SM, dimostratosi efficace nel ridurre sia le ricadute di malattia, sia l'accumulo di nuove lesioni alla Risonanza Magnetica (RM).

Negli ultimi anni le opzioni terapeutiche per la SM sono aumentate ulteriormente, anche grazie all'intensa attività di ricerca e alle sempre maggiori conoscenze dell'eziopatologia della SM.

Fingolimod, approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) nel 2011, è il primo trattamento orale per la SM con un meccanismo d'azione innovativo. Primo di una nuova classe di farmaci, fingolimod si pone come alternativa per i pazienti *non-responder* ai trattamenti di prima linea, che presentano cioè un tasso di recidive invariato/aumentato rispetto all'anno precedente, o recidive gravi.

Un altro farmaco per somministrazione orale, teriflunomide, è stato recentemente introdotto nella pratica clinica in Italia, mentre il dimetilfumarato, approvato dal Comitato dell'EMA per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP), non è ancora disponibile.

Analogamente si stanno testando diversi anticorpi monoclonali (utilizzabili sotto forma di infusione o di iniezione con intervalli di somministrazione più prolungati rispetto alle attuali terapie iniettive) tra cui alemtuzumab, daclizumab e rituximab, tutti già in uso per il trattamento di altre condizioni patologiche e in fase avanzata di sperimentazione per la cura della SM. In particolare, nel luglio 2013 il CHMP dell'EMA ha emanato parere positivo sull'approvazione di alemtuzumab per il trattamento dei pazienti adulti con SMRR con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di RM.

Uno dei più grandi bisogni insoddisfatti nella SM resta tuttavia il trattamento delle forme progressive della malattia, caratterizzate da una progressiva attività che porta a gravi disabilità e per le quali mancano ancora trattamenti diretti, poiché molti degli attuali farmaci modificanti la malattia non sono clinicamente efficaci.

II SESSIONE - SCENARI TERAPEUTICI NELLA PRATICA CLINICA: ESPERIENZE A CONFRONTO

La diagnostica e gli algoritmi terapeutici della Sclerosi Multipla sono stati profondamente modificati negli ultimi anni dall'avanzamento delle tecniche neuroradiologiche e dallo sviluppo di molteplici alternative terapeutiche con differenti meccanismi d'azione, efficacia e profili di sicurezza. L'avanzamento delle metodiche di neuroradiologia, convenzionale e non, ha migliorato la sensibilità e specificità diagnostica ed ha reso possibile l'utilizzo della RM come indice prognostico in grado di guidare le decisioni sul trattamento.

I più recenti farmaci orali e a somministrazione iniettiva hanno dimostrato buoni profili di efficacia e sicurezza rispetto agli immunomodulanti ed agli immunosoppressori in utilizzo da anni. Pertanto, la decisione riguardo il bilancio tra efficacia ed effetti avversi e la stratificazione del rischio nel singolo paziente rappresenta ora più di prima un passaggio necessario al disegno di veri e propri algoritmi personalizzati di trattamento, capaci di guidare il Neurologo nella gestione del paziente.

III SESSIONE - PLASTICITÀ E RIABILITAZIONE

Un ruolo sempre più cruciale è attribuito ai processi di plasticità sinaptica in corso di Sclerosi Multipla (SM). Infatti, la plasticità cerebrale ha l'enorme potenziale di limitare le conseguenze funzionali delle lesioni della SM, prevenendo o riducendo l'espressione clinica dei sintomi. In corso di SM la neuroplasticità cerebrale può essere mediata da differenti meccanismi, quali forme di plasticità sinaptica a lungo termine, formazione di nuove sinapsi e redistribuzione di canali ionici. Il potenziale plastico del cervello si basa sull'abilità delle sinapsi di esprimere cambiamenti a lungo termine dell'efficacia della trasmissione nervosa, chiamati *long-term potentiation* (LTP) e *long-term depression* (LTD). Recenti studi dimostrano che esiste un'attiva interazione tra il Sistema Nervoso Centrale ed il sistema immunitario e che le molecole immuni solubili hanno la capacità di influenzare le principali forme di plasticità sinaptica, incluse LTP e LTD. Questo effetto modulatore potrebbe influenzare negativamente l'abilità del cervello di adattarsi all'insulto infiammatorio in corso di SM, causando un progressivo esaurimento del potenziale plastico del cervello con effetti negativi sui processi di recupero sintomatologico, sulla progressione di malattia e sulle performance cognitive delle persone con SM.

Un progetto speciale coordinato da Diego Centonze (Università Tor Vergata, Roma) punta a sviluppare e convalidare nuovi trattamenti di stimolazione transcranica per ottimizzare la gestione dei sintomi nei pazienti con SM. Inoltre si propone di studiare il rapporto tra la plasticità indotta da neurostimolazione, determinanti genetici di trasmissione e plasticità sinaptica, per individuare il meccanismo centrale di recupero dei sintomi e per identificare le popolazioni di pazienti responsivi o refrattari agli interventi proposti.

In maniera simile a quanto previsto oggi per la riabilitazione cognitiva di pazienti affetti da ictus o trauma cranico, anche per pazienti con Sclerosi Multipla dovrebbe essere contemplata la possibilità di rivolgersi a strutture pubbliche per il recupero di funzioni cognitive importanti per migliorare la qualità della vita di questi pazienti così come il loro inserimento nel mondo lavorativo.

IV SESSIONE - RM E SCLEROSI MULTIPLA

La diagnostica e gli algoritmi terapeutici della Sclerosi Multipla sono stati profondamente modificati negli ultimi anni dall'avanzamento delle tecniche neuroradiologiche e dallo sviluppo di molteplici alternative terapeutiche con differenti meccanismi d'azione, efficacia e profili di sicurezza. L'avanzamento delle metodiche di neuroradiologia, convenzionale e non, ha migliorato la sensibilità e specificità diagnostica ed ha reso possibile l'utilizzo della RM come indice prognostico in grado di guidare le decisioni sul trattamento. La Risonanza Magnetica (RM) si è dunque imposta come uno strumento paraclinico fondamentale nel work up diagnostico dei pazienti con sospetta Sclerosi Multipla (SM) e rappresenta un outcome fondamentale per valutare l'efficacia delle terapie. Nel tempo gli altri esami, come quello del liquor e i potenziali evocati, pur avendo comunque una utilità, sono divenuti secondari rispetto all'importanza di 'vedere' le lesioni attraverso questo esame non invasivo e oggi molto diffuso nelle strutture ospedaliere. La Risonanza Magnetica è una tecnologia che può essere impiegata in diversi modi, attraverso la manipolazione degli impulsi di radiofrequenze e l'utilizzo o meno di determinati mezzi di contrasto. L'esame si basa sul fatto che nei tessuti umani vi è una grande presenza d'acqua, e questo vale anche per il cervello e il midollo spinale sedi delle lesioni della SM - e che questo elemento, sottoposto a determinate radiofrequenze, modifica il modo in cui sono orientanti i suoi atomi di idrogeno. La Risonanza Magnetica, come fa intuire il nome, è come un grande magnete, una calamita, che agisce sulle particelle d'acqua, cioè rende possibile "visualizzarle" e anche capire dove possono esserci delle alterazioni.

Per la diagnosi della Sclerosi Multipla si adottano generalmente tre tipi di immagini: le immagini pesate in T1, in T2 e in densità protonica. Ciascuna scansione fornisce informazioni diverse che si completano l'una con l'altra dando al Medico un quadro molto dettagliato circa la presenza, l'estensione e la distribuzione di eventuali lesioni a livello del Sistema Nervoso Centrale, così dettagliato che oggi la Risonanza Magnetica è considerata il metodo d'elezione per fare una diagnosi di Sclerosi Multipla.

Le immagini pesate in T2 e densità protonica mettono in evidenza sia lesioni nuove che quelle vecchie e sono per questo utili nel valutare il numero totale di lesioni e stabilire quello che viene detto "carico lesionale". E' un quadro complessivo che rende possibile al Neurologo il controllo del decorso della malattia e se ci sono nuove lesioni.

Le immagini pesate in T1 forniscono molte informazioni anatomiche cerebrali e sono particolarmente utili per individuare lesioni vecchie e le conseguenti cicatrici che appaiono come più scure rispetto al parenchima cerebrale circostante. Si tratta dei cosiddetti "buchi neri".

Quando viene utilizzato un mezzo di contrasto, nella maggior parte dei casi il gadolinio, attraverso le immagini T1 si può valutare il grado di attività di malattia. In queste immagini, infatti, le lesioni che captano il gadolinio si mostrano più chiare delle altre e ciò indica che lì c'è un danno della barriera ematoencefalica e che la malattia è attiva. Il mezzo di contrasto viene iniettato al paziente per via endovenosa (è l'unica parte minimamente invasiva dell'esame di Risonanza Magnetica). Dai risultati di queste immagini un Neurologo esperto può ricavare moltissime informazioni che gli permettono, unitamente all'osservazione clinica del paziente, di fare la diagnosi, ma non solo.

Queste immagini consentono anche di capire se la malattia è già in atto da tempo o se è di esordio recente. Non c'è dunque da stupirsi se negli ultimi 10 anni il mondo scientifico abbia riservato tanta attenzione alla Risonanza Magnetica, al punto di creare dei gruppi internazionali di esperti che nel tempo hanno messo a punto una serie di criteri che permettono di utilizzare in maniera sempre più corretta i risultati della RM per dare o escludere nella maniera quanto più precisa e veloce la diagnosi: i criteri di McDonald e le successive revisioni di Polman.

V SESSIONE - GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA

L'impatto della gravidanza sul decorso della SM è oggetto di ricerche e dibattiti da numerosi anni e ad oggi gli studi effettuati hanno portato a mettere alcuni punti fermi sulle relazioni tra gravidanza e Sclerosi Multipla.

Prima di tutto la SM non è una malattia ereditaria quindi non viene trasmessa tra madre e figli. Esiste solo una bassa percentuale (sotto il 4%) che il figlio sviluppi in futuro la stessa malattia della madre.

Il secondo punto riguarda il rischio di peggioramento per le donne con SM che affrontano una gravidanza: anche in questo caso gli studi hanno rilevato che la gravidanza non influenza il decorso della SM sul lungo periodo. Ciò significa che non c'è evidenza di aggravamento tra le donne con SM che hanno avuto figli rispetto alle donne con SM che non hanno portato avanti una gravidanza. Anzi, la gravidanza costituisce un fattore protettivo, dal momento che durante i nove mesi diminuiscono sia il numero che l'intensità delle ricadute.

Tuttavia, durante i tre mesi successivi alla gravidanza, il rischio di recidive aumenta, probabilmente in relazione alle repentine variazioni ormonali che si osservano in questo periodo.

Comunque è importante che prima di iniziare una gravidanza, la donna affetta da SM tenga conto sia della condizione attuale, che della possibilità di sviluppare - in futuro - delle disabilità e dei potenziali effetti che queste potrebbero avere sulla capacità di accudire un bambino e di seguire la sua crescita fino alla maggiore età.

Un aspetto particolare del rapporto tra SM e gravidanza è quello dell'interferenza di eventuali terapie in corso con la salute del feto. Un dato abbastanza comune di questi farmaci è la proprietà teratogena mostrata nel modello animale, da cui l'indicazione a sospendere le terapie e avviare eventuali wash out nel caso di gravidanze programmate. Tale dato, in sé oggettivamente preoccupante, deve essere però posto in relazione ai risultati emersi dalla *real practice*: non accade infrequentemente infatti che pazienti in trattamento, o i cui partner siano in trattamento per la SM, inizino inaspettatamente una gravidanza, e gli outcome possono essere più rassicuranti di quanto gli studi preclinici consentirebbero di attendere. È senz'altro necessario che il medico affronti questo tema con franchezza, in una giusta ottica di supporto alla miglior qualità della vita dei propri pazienti, tenendo conto sia delle indicazioni precliniche, sia della *real practice*, per accompagnare i pazienti in maniera consapevole e non meramente "difensiva".

VI SESSIONE - DIREZIONI FUTURE NELLA TERAPIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Nonostante gli enormi progressi fatti restano tuttavia ad oggi in parte incompresi i meccanismi che sottendono i rapporti tra infiammazione e degenerazione neuroassonale nella Sclerosi Multipla. I target molecolari d'interesse per lo sviluppo di terapie neuroprotettive, rigenerative e remielinizzanti sono in via di definizione, così come le basi neuronali dei processi di recupero e di plasticità sinaptica nel corso di tale patologia.

Il meccanismo sottostante lo sviluppo della SM induce i cambiamenti che sostengono la progressione di disabilità legata alle recidive. I meccanismi patologici possono essere investigati attraverso l'uso di modelli preclinici e nei pazienti attraverso l'uso di tecnologie di imaging molecolare e metabolico. Le tecnologie di imaging hanno permesso di comprendere diversi fenomeni, quali la persistenza di infiammazione nonostante l'assenza di danno della barriera ematoencefalica, l'attivazione di microglia nelle e oltre le lesioni, l'aumentata attività mitocondriale dopo le lesioni acute, le aumentate concentrazioni di sodio nel cervello, l'aumento del glutammato nelle lesioni acute e nella materia bianca di apparenza normale, i differenti gradi di demielinizzazione in differenti pazienti e lesioni, il danno neuronale precoce nella materia grigia, la proliferazione astrocitaria precoce e l'attivazione nelle lesioni e nella materia bianca. Il trasferimento dei risultati dell'imaging molecolare e metabolico e l'estensione di queste tecniche permetteranno la valutazione dei nuovi farmaci disegnati per intervenire su questi meccanismi di malattia e hanno il potenziale per migliorare l'outcome attraverso la stratificazione dei pazienti in vista del loro trattamento.

Con un rilevante numero di nuovi farmaci approvati, l'ultimo è stato un decennio di importante progresso nel trattamento della Sclerosi Multipla. Tutti i farmaci attualmente disponibili operano riducendo l'infiammazione attraverso l'immunomodulazione e, per quanto siano efficaci nel ridurre la frequenza di recidive, il loro impatto sul decorso a lungo termine della malattia è ancora incerto.

Un'opinione diffusa nella comunità medica della SM è che un intervento terapeutico indirizzato a sostenere la remielinizzazione potrebbe essere maggiormente efficace nel contrastare lo sviluppo di disabilità nel lungo termine, ipotesi basata sull'osservazione che l'aumento della disabilità nella SM con il tempo appare associato al ridursi della capacità degli oligodendrociti di promuovere la remielinizzazione. Questa ipotesi trova un sostegno anche in estesi studi preclinici che mostrano come lo stimolo alla remielinizzazione, sia attraverso il trapianto di staminali remielinizzanti, sia attraverso terapie farmacologiche di supporto ai processi di mielinizzazione, riduce la gravità clinica nei modelli animali della SM.

Il trattamento della SM ha raggiunto un potenziale punto di svolta; nello scorso decennio sono stati condotti importanti sforzi per sviluppare strategie terapeutiche di riparazione della mielina. Uno dei primi risultati è lo sviluppo di un nuovo anticorpo che almeno nei test sui ratti potrebbe interferire con l'attività di una proteina chiamata Lingo-1, che blocca il processo di ricostruzione della mielina. In uno studio di fase I sono stati reclutati 72 soggetti sani e 47 che hanno avuto la malattia in una fase di inattività o bassa progressione. Il risultato principale è che non ci sono stati effetti collaterali significativi. Ma anche la quantità di farmaco nel sangue ha permesso di mantenere il livello ottimale di anti-Lingo-1 che permette la rigenerazione della mielina che era stata vista negli animali.

L'anti-Lingo-1, come viene chiamato il farmaco che impedisce questa azione, ha portato negli animali da laboratorio a un recupero della funzione del nervo, ed è con molta probabilità il primo di diversi farmaci che saranno sottoposti a test per valutare la loro capacità di indurre remielinizzazione, permettendo di ipotizzare che, relativamente a breve termine, sarà possibile appurare se questo approccio sia davvero in grado di offrire un beneficio concreto ai pazienti e se la remielinizzazione possa davvero alterare il corso della malattia.

DESTINATARI DEL PROGETTO

Il corso è indirizzato a Medici Chirurghi specializzati in Medicina fisica e riabilitazione, Neurofisiopatologia, Neurologia, Neuroradiologia e Radiodiagnostica e aperto anche ai Fisioterapisti.

OBIETTIVO FORMATIVO

Il corso “**Sclerosi Multipla: pratica clinica ed orizzonti terapeutici**” si propone di far acquisire conoscenze teoriche e aggiornamenti sulla Sclerosi Multipla e nasce dalla consapevolezza che una diagnosi e un trattamento precoce possano aumentare notevolmente le chance del paziente di condurre il più a lungo possibile una vita normale; attualmente infatti è possibile curare ma non guarire la Sclerosi Multipla, con indispensabili terapie immunomodulanti. La via di somministrazione in alcuni casi e i numerosi farmaci che i pazienti affetti da questa patologia devono assumere, rendono inoltre molto difficile l'aderenza alla terapia, che però rappresenta il cardine di un percorso terapeutico ottimale.

L'evento formativo in oggetto è stato dunque pensato per mettere a confronto i partecipanti su questi ed altri temi, con lo scopo di elaborare sistemi di valutazione, verifica degli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici, in maniera coerente con l'obiettivo di favorire un miglioramento dei percorsi clinico-assistenziali/diagnostici e riabilitativi (*Obiettivo formativo di processo 3: Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali/diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza, profili di cura*).