

SM *é*quipe

1 / 2011



••• Riservato agli operatori socio-sanitari

periodico

Omologato

DCOER0273

Posteitaliane

SCLE
ROSI
MULT
iPLA
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM



Lascia in eredità un futuro senza sclerosi multipla.

Prof. Mario A. Battaglia

Presidente FISM
Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

Con un lascito testamentario puoi decidere tu il futuro di migliaia di persone.

“Da tanti anni sono impegnato nella lotta contro la sclerosi multipla, questa grave malattia del sistema nervoso centrale che colpisce tanti giovani e donne. Un lascito è un gesto semplice ma di grande valore, ci aiuta a garantire nel tempo le nostre attività di assistenza e a dare sempre più forza alla ricerca scientifica. Per arrivare finalmente a un mondo libero dalla sclerosi multipla: **lo l'ho fatto**”.

**SCLE
ROSI
MULTI
IPLA**
ONLUS
associazione italiana

un mondo libero dalla SM

www.aism.it



CONSIGLIO
NAZIONALE
DEL
NOTARIATO

PER RICEVERE GRATUITAMENTE LA GUIDA "L'IMPORTANZA DI FARE TESTAMENTO: UNA SCELTA LIBERA E DI VALORE" POTETE COMPILARE IL COUPON E INVIARLO IN BUSTA CHIUSA A:
AISM ONLUS - VIA OPERAI, 40
16149 GENOVA
OPPURE CONTATTARCI AL NUMERO 010/2713412 O CON EMAIL EMANUELA.DIPIETRO@AISM.IT



NOME	COGNOME
INDIRIZZO	N°
CAP	CITTÀ
TEL.	PROV.
EMAIL	

Le informazioni da lei rilasciate saranno inserite in una banca dati e potranno essere utilizzate da FISM, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - Via Operai, 40 - 16149 Genova - esclusivamente al fine di informarla sulle attività, iniziative e necessità della Fondazione stessa, nel rispetto di quanto disposto dall'articolo 7 del Decreto Legislativo 196/03 in materia di "tutela dei dati personali". In qualsiasi momento potrà consultare, modificare, opporsi al trattamento dei suoi dati rivolgendosi a: FISM - Via Operai, 40 - 16149 Genova.



L'immagine della copertina ci riporta a una "verità" delle professioni che affrontano la sclerosi multipla: si opera in team, dove ognuno ha il suo ruolo e insieme si vince. Conoscere il ruolo di ciascuno permette di lavorare meglio insieme, di coinvolgere il collega al momento e nel modo giusto e agire nell'interesse della persona con SM. La figura dell'assistente sociale in ospedale e sul territorio, presentata nell'intervista e le riflessioni di molti psicologi che operano nei centri clinici e che si sono confrontati nell'ambito degli incontri del Progetto Rete Psicologi, continuano il percorso che attraverso le pagine di SMéquipe ci porta ad affrontare il ruolo dei componenti del team. Così nell'attività di assistenza, così nelle attività di ricerca.

Il progetto COSMO, studio sulla effettiva presenza di malformazioni venose nella sclerosi multipla, è una ricerca che può essere realizzata grazie al percorso che ha portato a definire il protocollo metodologico, al coinvolgimento di esperienze e professionalità diverse, alla partecipazione di oltre 40 centri clinici, alla disponibilità di persone con SM, controlli con altre patologie e di controlli sani. Due società scientifiche di esperti della diagnostica ultrasonologica vascolare, studiosi del sistema venoso extracranico e intracranico,

co, impegnati prima in un percorso di messa a punto del metodo diagnostico, si sono dedicati alla formazione di colleghi partecipanti alla ricerca. Neurologi dei centri clinici garantiscono il reclutamento di 1.200 persone con SM e 800 controlli in tutto il territorio nazionale. Una équipe impegnata nell'organizzazione dello studio, nel monitoraggio e nella valutazione dei risultati. Dare una ricerca scientifica alle persone con SM sul rapporto tra CCSVI e SM non sarebbe possibile senza un team di ricerca, dove ognuno ha il suo ruolo sapendo che il suo apporto è cruciale per il successo dello studio.

Mario Alberto Battaglia

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

Presidente



36 pagine

dedicate a tutte le professionalità che sono parte attiva nella cura della persona con SM: SMéquipe è l'espressione dell'importanza che l'AIMS dà all'équipe interdisciplinare, un modello che si è già dimostrato vincente. Il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, l'infermiere, il logopedista, lo psicologo e l'assistente sociale, più tanti altri che – all'occorrenza – svelano un ruolo cruciale. Un gruppo variegato messo dall'AIMS intorno a un tavolo per riuscire a vedere ogni caso nella giusta ottica: quella che, tenendo la persona al centro, costruisce un mondo senza sclerosi multipla.

In copertina:
© tipsimagesimages/bluegreen

Incellophanato a questo numero di SMéquipe, trovate anche il numero 2/2010. A causa di fattori non legati all'attività redazionale, la spedizione in abbonamento postale di SMéquipe 2/2010 ha subito un ritardo tale per cui la Redazione ha preferito inviare insieme i due numeri della rivista. Ci scusiamo per l'inconveniente.

SMéquipe

Direttore responsabile

Mario Alberto Battaglia

Coordinamento editoriale

Antonella Moretti

(direttore operativo AISM)

Maria Laura Lopes

(direttore sanitario)

Centro Riabilitativo Ligure)

Redazione

Silvia Lombardo

(coordinatore)

Manuela Capelli

(segreteria di redazione)

Valentina Questa

(segreteria di redazione)

Comitato di redazione

Shaula Bocenti

(assistente sociale)

Michela Bruzzone

(coordinatore servizi socioriabilitativi)

Francesca De Spirito

(comunicazione sociale)

Roberta Litta

(psicologo)

Giovanni Martino

(coordinatore servizi socioassistenziali)

Michele Messmer Uccelli

(servizi socio sanitari)

Roberta Motta

(segretario SISM)

Monica Pagliai

(fisiatra)

Grazia Rocca

(neurologo)

Hanno collaborato

a questo numero

Giampaolo Brichetto, Manuela Capelli,

Giuseppe Gazzola, Silvia Lombardo,

Laura Lopes, Monica Pagliai,

Manuela Percario, Michela Ponzio,

Grazia Rocca, Silvia Zino

Progetto grafico

Michela Tozzini

Progetto editoriale

Silvia Lombardo

Pubblicità

Redazione AISM

Tel 010 27131

Fax 010 2713205

Numero Verde 800-803028

numeroverde@aism.it

Nuovi approcci



Sotto la lente



© tipsimages/onoky

Per migliorare



Insieme



© tipsimages/cultura images

La ricerca



© tipsimages/luligino visconti

7-9

La gestione delle emergenze come strumento della qualità di vita

*Il caso pilota di Casa Scarzara nel modello
socio-assistenziale AISM*

10-17

Le forme avanzate della SM I quadri severi di SM e le complicitanze secondarie Le sindromi dolorose La spasticità nella SM avanzata

23-25

Rete psicologi, parlano i protagonisti

*Impressioni e acquisizioni
di un'esperienza da ripetere*

26-27

A tu per tu con l'assistente sociale

*Dall'ordine di categoria la necessità di rilanciare
il sostegno del territorio alle persone con disabilità.
Incontro con Cristina Lodi*

28-33

Novità dal Congresso Scientifico FISM

*L'appuntamento annuale con la ricerca fa il punto
sui più importanti studi sulla sclerosi multipla*

Supplemento a
SM Italia 4/2011

Direzione e redazione:
Sede Nazionale AISM
Via Operai 40, 16149 Genova
Tel. 010 27131 - Fax 010 2713205
redazione@aism.it

Fotocomposizione:
GMT Graphic Media Technology

Stampa:
Postel

© Edizioni AISM
ISSN 1129-8642

Associazione Italiana
Sclerosi Multipla
ONLUS Organizzazione
non lucrativa di utilità sociale

Ric. Pers. Giur.
DPR 897 - 22/9/81
Sede Legale:
Piazza Giovine Italia, 7
00195 Roma

Presidente Onorario:
Rita Levi Montalcini

Presidente Nazionale:
Agostino d'Ercole

Chiuso in tipografia: luglio 2011

Copie stampate e interamente
diffuse 20.000

Il contenuto degli articoli
firmati è di piena responsabilità
degli autori. I siti web segnalati
sono visionati dalla Redazione
prima della stampa.
L'AISM declina ogni responsabilità
su successivi cambiamenti.
Manoscritti, disegni, fotografie
anche se non pubblicati,
non si restituiscono.



Associato all'Unione Italiana
Stampa Periodica

Si ringrazia tips images
per la concessione gratuita
delle immagini
www.tipsimages.com

7° Convegno SISM Società Infermieri Sclerosi Multipla

Milano, Milan Marriott Hotel, 3 - 4 dicembre 2011

Programma preliminare

SABATO 3 DICEMBRE

10.00 - 13.00

I SESSIONE

- Benvenuto e apertura dei lavori
- Professione infermiere: tra assistenza e management
- Il ruolo dell'infermiere nel rapporto paziente-famiglia

COMUNICAZIONI ORALI SELEZIONATE

Aggiornamento sulle attività AISM

14.30 - 18.00

II SESSIONE

Gruppi di lavoro

1. disturbi urinari
2. disturbi cognitivi
3. burn out negli operatori
4. ruolo dell'infermiere nell'accettazione della terapia

ASSEMBLEA GENERALE SISM

Accreditamento ECM per infermieri

Per informazioni e iscrizioni: SM Italia S. Cons. A R.L.
Tel 010/2713252-233 - Fax 010/2713269 - sism@aism.it
consultare il sito aism.it nella sezione dedicata agli operatori

DOMENICA 4 DICEMBRE

9.00 - 13.00

III SESSIONE

Aggiornamento sulla ricerca scientifica

- I nuovi agenti terapeutici nella SM
- Trapianto di cellule staminali somatiche adulte (mesenchimali e neurali)
- Strumenti per una partecipazione consapevole delle persone con SM alla scelta dei trattamenti: progetti correnti e futuri
- CCSVI: aggiornamento dello studio CoSMo
- Questionario di verifica dell'apprendimento e conclusioni

© tipsimages/francesco tomasinelli



Formazione AISM per operatori

24-25 settembre, Genova

TERAPIA FISICA NELLA SM

ECM per: fisioterapisti, medici, terapisti occupazionali

29-30 ottobre, Genova

LA RIABILITAZIONE DEI DISTURBI DELL'EQUILIBRIO E COORDINAZIONE NELLA SM

ECM per: fisioterapisti, medici, terapisti occupazionali

12-13 novembre, Genova

LA RIABILITAZIONE DELL'ARTO SUPERIORE NELLA SM

ECM per: fisioterapisti, medici, terapisti occupazionali

19-20 novembre, Genova

LA GESTIONE DELLA DISFAGIA NELLA SM E NELLA SLA

ECM per: dietisti, logopedisti, medici

3-4 dicembre, Genova

IL RISCHIO CLINICO NEI SERVIZI RIABILITATIVI AMBULATORIALI E DOMICILIARI E ASPETTI MEDICO LEGALI IN RIABILITAZIONE

ECM per: dietisti, fisioterapisti, infermieri, logopedisti, medici, psicologi, terapisti occupazionali

Per informazioni e iscrizioni:

SM Italia S. Cons. A R.L.
Tel 010/2713411 - Fax 010/2713269
paola.dinale@aism.it
consultare il sito www.aism.it
nella sezione dedicata agli operatori.

e inoltre...

15 ottobre, Roma

CORSO DI ACCREDITAMENTO FIM

Per informazioni e iscrizioni consultare
il sito www.scalafim.com

I prossimi appuntamenti

SOCIETA' ITALIANA MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA (SIMFER) XXXIX CONGRESSO NAZIONALE REGGIO CALABRIA,

Reggio Calabria, 16-19 ottobre 2011

www.simfer.it

EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS (ECTRIMS) 27TH ANNUAL CONGRESS

Amsterdam, 19-22 ottobre 2011

www.ectrims.eu

SOCIETA' ITALIANA NEUROLOGIA (SIN) XLII CONGRESSO NAZIONALE

Torino, 22-26 ottobre 2011

www.neuro.it

Per ulteriori informazioni: aism@aism.it

La gestione delle emergenze come strumento della qualità di vita



© tipsimages/cultura images rf

La definizione di salute correntemente accettata è quella elaborata nel 1948 dall'OMS all'atto della sua costituzione: "stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non soltanto assenza di malattia". L'incremento delle malattie degenerative mette in crisi il concetto di salute-come-benessere tanto olistico quanto astratto. Le malattie cronic-degenerative infatti si caratterizzano per il progressivo deterioramento anatomico-funzionale, e quindi l'obiettivo da conseguire si avvicina sempre più a una assistenza sociosanitaria e assistenziale dignitosa, cioè in grado di dare dignità.

Nel 1995 l'OMS ha aggiornato la definizione di salute evidenziandone l'inscindibilità dal concetto di qualità di vita (QdV) intendendo con tale termine "la percezione che ogni persona ha della propria posizione nella vita, nel contesto della cultura e del sistema dei valori nel quale è inserita, e in relazione ai propri obiettivi, standard, aspettative e preoccupazioni" (Definizione dell'OMS - 1995).

Il caso pilota di Casa Scarzara nel modello socio-assistenziale AISM

Giovanni Martino*

L'impatto della malattia grave e cronica sulla persona e sulla famiglia rappresenta senza dubbio una notevole fonte di stress. La sclerosi multipla (SM) è una tra le malattie più gravi del sistema nervoso centrale, che colpisce l'organismo in maniera complessa e multiforme, incidendo fortemente anche sulla vita sociale della persona e dei suoi familiari. Con il decorso della malattia la persona subisce il passaggio da una condizione di indipendenza e autonomia a una condizione di disabilità. In linea con l'orientamento dell'OMS, tutti i servizi rivolti alle persone con disabilità devono perseguire la finalità principe di migliorare la percezione della QdV della persona e, a ricaduta, del nucleo familiare. Una prima riflessione che ci dobbiamo porre come professionisti del sociale è "quali servizi sociali erogare alle persone con SM e con gravi disabilità?" La risposta a questa domanda si inserisce nell'ottica di un cambiamento culturale, perché rappresenta per chi opera nel settore l'inizio di una trasformazione del modello di servizio socio-assistenziale inteso fino ad oggi.

AISM ha l'opportunità di contribuire alla promozione di questo processo di cambiamento e favorire la crescita di un modello che ponga il servizio socio-assistenziale come luogo in cui la persona recuperi una dimensione di vita piena e possa esprimere al meglio le proprie capacità e potenzialità. Il modello da noi perseguito è l'ormai conosciuto modello bio-psico-sociale: questo

pone la persona con disabilità al centro di un ampio sistema influenzato da molteplici variabili. In sintesi, questo approccio si ritrae a un concetto olistico di salute e pertanto valorizza il concetto di intervento professionale multi/interdisciplinare.

AISM ha iniziato a implementare con questa filosofia diversi servizi innovativi distribuiti sul territorio nazionale, come ad esempio il Centro Socio Riabilitativo AISM di Parma "Casa Scarzara", che opera grazie a una Convenzione tra AISM, Comune di Parma e l'AUSL del territorio. La struttura risponde ai bisogni di residenzialità per le persone con sclerosi multipla e patologie similari in età adulta, in situazione di disabilità grave e gravissima, tutelando l'autonomia richiesta da ogni singolo ospite. Questo è sembrato il luogo più adatto per sperimentare un sistema che, grazie al monitoraggio di parametri fisiologici, potesse segnalare, in qualsiasi momento, l'insorgere improvviso di una necessità di pronto intervento, possibilità negata dai tradizionali sistemi di "chiamata".

La gestione delle emergenze è un compito essenziale per un servizio alla persona; a tale scopo è stato chiesto a esperti di applicazioni tecnologiche assistive la possibilità di creare un sistema in grado di rispondere a questa necessità. Spesso l'attivazione volontaria di una chiamata di emergenza (premendo un pulsante di aiuto o attivando ogni tipo di dispositivo di comunicazione) può rivelarsi impossibile

Casa Scarzara, un centro socio-residenziale accreditato all'avanguardia

Il Centro residenziale offre servizi di assistenza sociale e sanitaria a favore di un numero massimo di 8 persone con disabilità e, quale centro semiresidenziale diurno, a un numero massimo di 6 persone.

Casa Scarzara fornisce, tanto nella struttura residenziale che semiresidenziale diurna, ospitalità, assistenza e servizi per l'aiuto nello svolgimento delle attività quotidiane e rappresenta un ambiente ideale per stimolare occasioni di vita comunitaria, possibilità di attività occupazionali e ricreativo-culturali, di mantenimento e attività socio-riabilitative.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano le donazioni provenienti dai dipendenti OCME di Parma, nonché la collaborazione di AISM e il sostegno finanziario della Fondazione Cariparma e di ABB.

La base-station elabora il flusso di dati in entrata, estrae il ritmo cardiaco e respiratorio: se tali parametri (o la temperatura corporea) superano determinate soglie, il processore inoltra una richiesta al sistema, tramite una connessione LAN standard

per le persone con grave disabilità motoria o disturbo di orientamento spazio-temporale. Le moderne tecnologie assistive forniscono un notevole ausilio consentendo il riconoscimento automatico di bisogno di aiuto e la gestione delle chiamate d'emergenza.

Grazie a una collaborazione con il Centro TAU dell'Università di Parma, ad ABB e ad altri privati che hanno finanziato la sperimentazione, si è realizzato un sistema di monitoraggio della persona che rende automatica la chiamata di emergenza, facendo in modo che non dipenda più dalla capacità della persona ma si attivi al suo reale bisogno. Per farlo è stato utilizzato un sensore wireless indossabile, che permette l'acquisizione di 3 parametri fisiologici. Il sensore che viene indossato sul petto dalla persona disabile, comunica senza fili con un PC (base-station) tramite una connessione bluetooth. La base-station elabora quindi il flusso di dati in entrata ed estrae il ritmo cardiaco e respiratorio: se tali parametri (o la temperatura corporea) superano determinate soglie, il processore inoltra una richiesta al sistema, attraverso una connessione LAN standard. Da questa fase in poi, il sistema gestisce la chiamata di emergenza, avvertendo un operatore per mezzo di segnali visivi o acustici o mediante l'attivazione di un cercapersone. Se nessuno prende in carico la segnalazione in pochi minuti il sistema genererà automaticamente telefonate di emergenza e SMS.

Il sistema è stato sottoposto a numerosi test presso i laboratori del Centro TAU, con risultati positivi. Il test sul campo presso Casa Scarzara è iniziato nel febbraio di quest'anno. Ci si aspetta che la soluzione proposta possa contribuire ad aumentare la protezione di una persona allettata, fornendo continua supervisione locale e consentendone anche una remota nel caso in cui l'operatore, per impegni concomitanti, sia difficile da raggiungere mediante allarmi acustici convenzionali.

Per rendere questo possibile, i tecnici e i ricercatori dell'Università hanno pensato a un sistema più versatile e affidabile, ottenuto sfruttando il monitoraggio intelligente e strategie di avviso basate su un sistema AAL. Il progetto sviluppato da TAU consiste essenzialmente nella fusione di due sistemi (cioè Cardea e BT16+), originariamente concepiti come indipendenti, facendoli cooperare per fornire funzioni più avanzate e flessibili.

Cosa è il sistema Cardea: Cardea è un sistema di controllo ambientale, particolarmente adatto per applicazioni di tipo assistivo, sviluppato presso i laboratori TAU. Permette funzioni di controllo domestico e di monitoraggio, utilizzando prodotti ad alte prestazioni, reperibili sul mercato a prezzi accessibili. Dal momento che Cardea è basato su tecnologie standard si è ottenuto un sistema aperto e versatile. Cardea è intrinsecamente predisposto a realizzare fun-

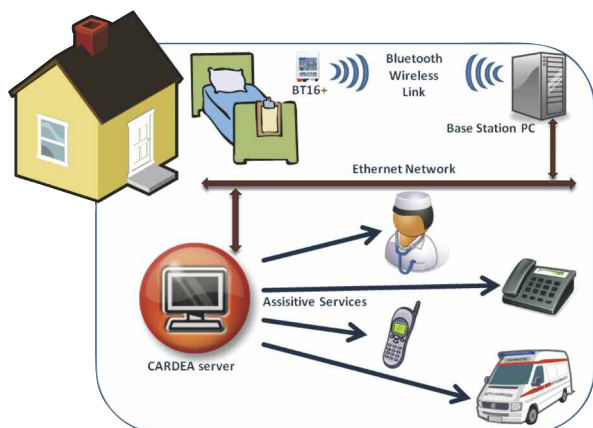


Figura 1

zionalità di monitoraggio remoto basato su internet ed è facilmente scalabile e aggiornabile. Il sistema è stato implementato ed è attivo da un tempo relativamente lungo in alcune strutture protette nella provincia di Parma, che hanno fornito così un banco di prova importante per i servizi di assistenza basati su internet.

L'architettura del sistema integrato: l'architettura del sistema che ne risulta è descritta nella [Figura 1](#).

Il sistema è organizzato come segue:

- La persona allettata indossa sensori BT16 +, i quali trasferiscono i dati fisiologici acquisiti (tramite il collegamento bluetooth) a un PC (base-station) che si trova nella stessa stanza da letto. Le tracce dei dati provenienti da BT16 + sono memorizzati in un file; successivamente un programma estrae dalle tracce registrate tre informazioni: frequenza
- cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea. Se tali parametri superano soglie predeterminate, il PC invia una richiesta al server Cardea, attraverso la connessione di rete ethernet.
- Il sistema Cardea gestisce le chiamate di emergenza in modo articolato: l'operatore è avvertito per mezzo di segnali visivi o acustici, o l'attivazione di un locale cerca-persone. Se non viene presa in carico la segnalazione in pochi minuti, Cardea genera automaticamente le telefonate di emergenza e gli SMS. Il sistema è integrato dalle possibili chiamate di emergenza provenienti direttamente da una richiesta della persona disabile (pulsante o dispositivi a corda, collocati in camera e bagno).
- Per monitorare lo stato del sistema, un'interfaccia web-based è disponibile in qualsiasi PC collegato alla rete LAN, tramite un semplice browser web (nella [figura 2](#) è mostrato uno screenshot del pannello di controllo).

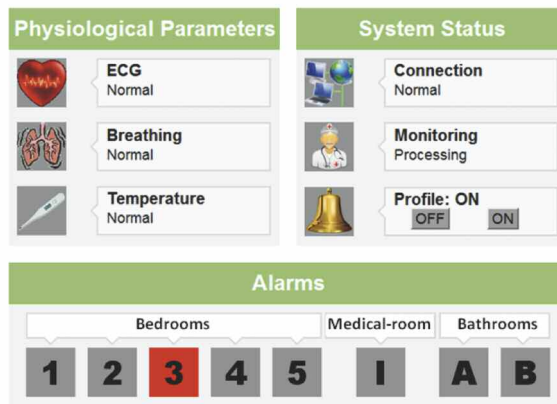


Figura 2

Prospettive per il servizio di assistenza

Il sistema sta per essere introdotto nei servizi di cura quotidiana presso Casa Scarzara [Figura 2](#), per valutarne l'affidabilità a lungo termine e per consentire la valutazione da parte degli operatori. Questo consentirà la messa a punto delle caratteristiche del sistema e l'introduzione di ulteriori funzionalità (per esempio in relazione al controllo ambientale). Il sistema dovrebbe favorire una migliore risposta alle esigenze della persona disabile che necessita di assistenza, e fornire al caregiver un supporto significativo, soprattutto durante la notte.

Oltre ai risultati immediati presso Casa Scarzara, ambiente comunque presidiato in modo continuativo da operatori, il progetto apre nuovi scenari nell'assistenza alle persone disabili: sfruttando l'attitudine intrinseca di Cardea di sfruttare la rete, l'approccio sarà presto esteso al monitoraggio di persone con disabilità che vivono presso la propria abitazione. Il Centro socio assistenziale AISM potrebbe, un domani, avere funzione di punto di contatto con le persone con disabilità che vivono nelle loro case, fungendo così da centro di riferimento, dando risposte sia a persone residenti sia a persone con disabilità che vivono presso le proprie abitazioni. Questo può evitare (o almeno ritardare) l'istituzionalizzazione di persone con SM contribuendo a migliorare significativamente la qualità della loro vita e dei loro caregiver'. **È**

* L'autrice:

Giovanni Martino (Responsabile nazionale dei Centri socio-assistenziali AISM)

Bibliografia

1. Lopes ML. Valutazione e trattamento disturbi urinari e fecali nella SM. Capitolo 7 - Riabili.

Le forme avanzate della SM

*Decorsi progressivi della sclerosi multipla: dai quadri clinici e le complicanze secondarie a un approfondimento sui sintomi spasticità e dolore. Nel prossimo numero altri sintomi e complicanze **Grazia Rocca** **

E sistono alcune forme di SM che portano con sé un particolare tipo di decorso (progressivo) e una complessità di sintomi tali da renderle forme particolarmente difficili da gestire.

In questo ambito, sono da ricordare le cosiddette forme progressive. La forma primariamente progressiva (SMPP), che interessa dal 10 al 15% della popolazione con SM viene descritta dalle persone stesse come caratterizzata già all'esordio dalla presenza di sintomi costanti, con peggioramenti più o meno veloci e senza alcun periodo di benessere, cioè di assenza completa dei sintomi, come invece accade nelle forme di SM recidivanti remittenti (RR). An-

che la forma secondariamente progressiva, che si sviluppa secondariamente alla forma RR, è caratterizzata da una progressione temporale della malattia. Esiste poi una forma definita progressiva con ricadute (SMPR): meno comune delle altre, si verifica nel 5% dei casi ed è caratterizzata da una parte dal decorso progressivo della malattia e dall'altra dalla comparsa di ricadute occasionali; in genere, l'esordio progressivo fa sì che possa essere diagnosticata una forma PP, fino a quando non si manifesta una ricaduta.

Le persone con le forme progressive possono arrivare, in tempi estremamente variabili, ad avere livelli di disabilità diversi, anche alti, e sintomi molto complessi. Comunemente si ritiene che la forma primariamente progressiva sia la forma più grave di SM, tuttavia, così come esiste una grande variabilità in termini di numero e gravità delle ricadute nell'ambito della SMRR, anche la velocità di progressione varia molto tra coloro che presentano la SMPP.

In particolare si ritiene che circa l'80% delle persone con SMPP presenti come primo sintomo una marcata debolezza e/o rigidità in entrambi gli arti inferiori, che peggiora gradatamente (paraparesi spastica), limitando così i movimenti e l'autonomia della persona. Oltre a ciò, si possono con il tempo manifestare altri sintomi come per esempio dolore, disturbi vescicali e intestinali, disturbi della deglutizione e

della comunicazione e tremore. Ognuno di questi sintomi può manifestarsi anche nelle forme RR, ma nella maggior parte dei casi nelle forme progressive questi disturbi si combinano insieme. La situazione è quindi spesso complessa da affrontare e gestire; per tali motivi occorre, più che in altri casi, la presenza di un'équipe interdisciplinare non solo neurologica, ma anche riabilitativa, che prenda in carico la persona per operare in sinergia e per cercare di ottenere la miglior gestione possibile dei sintomi e garantire alla persona con sclerosi multipla una buona qualità di vita. La gestione risulta molto complicata, poiché oltre alla gestione dei sintomi che compaiono, si deve tener conto anche delle possibili complicanze psicologiche, perché non esiste un trattamento di base della malattia che permetta di controllare/ralentare le progressioni della malattia impedendo la comparsa di nuovi disturbi. A tale proposito, sono in corso alcune sperimentazioni che si pongono come obiettivo lo sviluppo di trattamenti neuroprotettivi e di riparazione, tra cui per esempio farmaci come la lamotrigina o i cannabinoidi che sembrano poter avere attività protettiva. **È**

SM maligna

La SM maligna o SM di Marburg è una variante della SM, descritta per la prima volta nel 1906 da Otto Marburg. Si tratta di una forma molto rara (rappresenterebbe circa il 5% delle forme di SM), ma molto aggressiva, poiché caratterizzata da un rapido aumento della disabilità e dal sopraggiungere della morte nell'arco di pochi mesi o dopo un anno dall'inizio dei sintomi. Questa forma è poco sensibile ai trattamenti standard per la SM, sebbene in alcuni casi vi sia una risposta al mitoxantrone.

* **L'autrice:**

Grazia Rocca Neurologo AISM

I quadri severi di SM e le complicanze secondarie

L'interazione di sintomi e complicanze produce quadri clinici complessi **Laura Lopes** *

Le gravi disabilità nella SM sono caratterizzate in genere da quadri motori che compromettono la mobilità (importante difficoltà a deambulare fino all'assenza di controllo del tronco e del capo) e la capacità manipolativa a causa di grave spasticità, ipostenia o atassia. I disturbi motori sono causa di perdita di mobilità anche totale fino a quadri di tetraplegia con perdita del controllo del capo e del tronco. Il tremore cerebellare provoca ugualmente quadri di perdita totale di autonomia motoria. Il tremore può coinvolgere i 4 arti, il tronco e il capo, aumenta il consumo energetico, è responsabile della perdita di equilibrio e controllo posturale, rende difficile le attività manipolative e la capacità di alimentarsi (sia dovuto a disfagia che ha difficoltà di controllo dei movimenti per alimentarsi).

Possiamo anche trovare quadri misti di spasticità ed atassia: spasticità severa agli arti inferiori e tremore agli arti superiori.

Alla disabilità motoria si associano altrettante disabilità: disturbi sensitivi, disturbi visivi, disabilità comunicative o dovute alla presenza di disfagie di vario grado, disturbi cognitivi, disturbi sfinterici e disturbi respiratori configurando quadri di elevata complessità.

Nei pazienti con grave disabilità sono frequenti i vari disturbi sensitivi della sensibilità superficiale: ipoestesia, parestesie

e disestesie dolorose. Le ipoestesia severe, con grave riduzione della sensibilità dolorifica, aumentano il rischio di lesioni cutanee nonché di ritardare diagnosi di patologie a carico degli arti (patologie vascolari, traumatiche, ortopediche).

I disturbi visivi comprendono gli esiti della neurite ottica con riduzione dell'acuità visiva ma non la cecità, i disturbi della motilità oculare con diplopia e il nistagmo. Quest'ultimo, se severo, comporta importante difficoltà a fissare le immagini rendendo impossibile la lettura, l'uso di PC e comunicatori o guardare la televisione. Il nistagmo severo viene lamentato dai pazienti come un sintomo particolarmente fastidioso e associato a senso di instabilità.

I disturbi della comunicazione sono dovuti sia a deficit articolatori (disartria) di origine cerebellare, spastica o mista che possono produrre quadri di perdita totale della capacità comunicativa (anartria), che a deficit fonatori (disfonia) con uguale possibilità di perdita della capacità comunicativa. La disfagia in genere inizia con una compromissione che riguarda i liquidi e poi anche i solidi. Può raggiungere livelli di severità che rendono necessaria l'esecuzione della PEG per poter alimentare adeguatamente il paziente senza rischi di ab ingestis.

I disturbi cognitivi possono anch'essi raggiungere livelli di severità tale da sfociare

in quadri di grave deterioramento cognitivo fino ad arrivare a casi di perdita della vigilanza (decerebrazione).

I disturbi respiratori sono classicamente caratteristici solo delle fasi avanzate e le loro complicanze sono causa di mortalità nella SM.

I disturbi urinari sono presenti nella quasi totalità dei pazienti con lunga durata di malattia e comprendono sia l'incontinenza che la ritenzione. Entrambe portano complicanze. L'incontinenza nei pazienti con scarsa mobilità è un fattore di rischio per le lesioni da decubito; la ritenzione è di per sé fattore di rischio per le infezioni recidivanti delle vie urinarie ma anche per le complicanze a carico delle alte vie urinarie. Le complicanze urinarie possono essere causa di mortalità.

I disturbi fecali comprendono sia l'incontinenza che la stipsi. Come per i disturbi urinari l'incontinenza nei pazienti con scarsa mobilità è fattore di rischio di lesioni da decubito, mentre la stipsi aggravata dalla immobilità può portare alla formazione di fecalomi, pseudo diarree, occlusioni intestinali.

La progressione della patologia produce complicanze secondarie che aggravano la disabilità stessa. Le complicanze secondarie sono molteplici: complicanze sul tratto urinario, complicanze sullo stato nutrizionale (obesità favorita dall'immobilità e stati ansioso-depressivi e denutri-

zione favorita sia da disturbi dell'umore, disfagia e atassia), complicanze respiratorie (infezioni polmonari e da aspirazione), disturbi vascolari, osteoporosi, lesioni da decubito, retrazioni muscolo-tendinee e deformità osteo-articolari e vizi posturali.

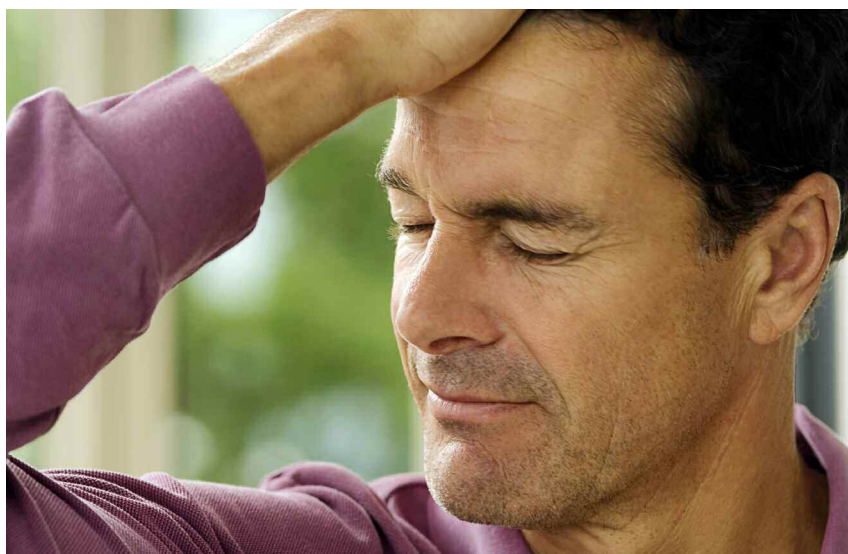
I disturbi vascolari sono spesso sottovalutati nella SM sia dalla letteratura che da parte degli operatori sanitari che si occupano di questi pazienti sanitari. Uno studio su 205 pazienti con SM evidenziò che il 45% delle persone presentava edemi agli arti inferiori. Questi disturbi sono correlati all'immobilità e comprendono le trombosi venose profonde (TVP), che

possono essere causa di embolia polmonare, ipotensione ortostatica ed linfedema da disuso o edema linfo-venoso agli arti inferiori. La TVP deve essere identificata precocemente per potere prevenire il rischio di complicanza polmonare e di conseguenza la mortalità. Non sempre è facile effettuare diagnosi precoce nei pazienti gravi con ipoestesi agli arti e scarsa capacità comunicativa. Per tale motivo è necessario monitorare regolarmente lo stato vascolare. L'edema agli arti inferiori è molto frequente nei pazienti in carrozzina con deficit della pompa muscolare. Se non adeguatamente gestito può aggravarsi e portare a complica-

ze: linfangite, fibrosi tissutale, alterazioni trofiche della cute, etc.

Le deformità sono dovute alle retrazioni miotendinee dei muscoli spastici e alla patologia di sovraccarico articolare dovuta ai pattern di movimento alterati utilizzati per lungo tempo che hanno prodotto scompenso biomeccanico a carico delle articolazioni. Le deformità possono produrre sublussazioni o lussazioni articolari nonché lesioni a carico dei tessuti coinvolti (rottura legamenti e tendini da stiramento, lesioni capsulari, artrosi, etc). I vizi posturali irriducibili dovuti alle deformità possono essere incompatibili con la postura eretta e seduta, sono causa di dolore nocicettivo e sono fattore di rischio per le lesioni da decubito.

Le complicanze secondarie generano a sua volta ulteriori complicanze: le deformità possono causare dolore osteo-mi articolare e aumentare il rischio per le lesioni da decubito; il dolore può aumentare la spasticità; le deformità al tronco incrementano i disturbi respiratori; le infezioni urinarie possono aggravare i sintomi spasticità e fatica. **È**



© tipsimages/onoky

* l'autrice:

Laura Lopes Direttore Sanitario
Centro Riabilitativo Ligure

La spasticità nella SM avanzata

Il decorso della spasticità accompagna in modo ingravescente il decorso della malattia **Laura Lopes***

La spasticità è un sintomo frequente nella sclerosi multipla potendo essere riscontrata, con gravità variabile, nel 75% dei pazienti e colpisce maggiormente gli arti inferiori rispetto a quelli superiori (1). È dovuta alla presenza di lesioni sia demielinizzanti midollari che cerebrali.

È un disturbo motorio complesso caratterizzato da una aumentata resistenza del muscolo al suo allungamento velocità-dipendente. In un paziente affetto da SM, accompagna il decorso della malattia in modo progressivamente ingravescente attingendo, a volta, livelli di estrema gravità.

La sindrome spasticità

Del quadro spastico fanno parte vari fenomeni oltre all'ipertono.

L'ipertono, evidenziabile come una difficoltà nell'allungamento dei muscoli coinvolti, è in genere più accentuato nei muscoli flessori dell'arto superiore e in quelli estensori dell'arto inferiore.

Gli altri fenomeni possono essere risposte a stimoli esterni come ad esempio il clono, gli spasmi, il Babinski, ecc... oppure indipendenti da stimoli periferici come ad esempio la co-contrazione da alterata inibizione reciproca, le reazioni associate ecc... Nella spasticità può essere presente una esagerata risposta ai riflessi esterocettivi che produce spasmi flessori ed estensori (spesso dolorosi); i riflessi tonici del collo (riflessi cervico-cervicali) e i riflessi labirintici possono essere disinibiti con conse-

guente aumento di tono muscolare in relazione alla posizione del capo. Le reazioni posturali sono alterate in quanto sono alterati sia i meccanismi riflessi coinvolti nel controllo della postura (riflesso di stiramento, riflessi cervicali tonici e labirintici, riflessi di raddrizzamento, reazione positiva di sostegno) sia gli aggiustamenti posturali anticipatori e che accompagnano il movimento volontario. La co-contrazione inappropriata, la presenza di sinergie di movimento, l'irradiazione rendono difficile effettuare atti motori selettivi che avvengono in schemi di movimento di massa. La spasticità si manifesta associata al deficit di forza producendo alterati pattern di movimento fino all'incapacità di eseguire movimenti volontari.

Effetti della spasticità nella SM

La spasticità è influenzata da fattori esterni: stress, affaticamento, dolore, infezioni. Gli stimoli nocicettivi (2) – le “spine irritative” – come le lesioni della cute (dall'unghia incarnita alla piaga da decubito), il dolore, la stipsi, le infezioni urinarie e gli stati infettivi in generale provocano aumenti temporanei della spasticità. Sappiamo come nella SM in particolare gli stati febbrili aumentino la sintomatologia presente, compresa la spasticità, riconducibile al fenomeno di termosensibilità caratteristico della patologia.

La spasticità a lungo termine comporta alterazioni strutturali muscolari – tixotropia-

(3,4,5,6), provocando retrazioni mio-tendinee con conseguenti deformità posturali che essendo causa di dolore (stimolo nocicettivo) vanno a loro volta a incrementare la spasticità.

I maggiori problemi associati alla spasticità sono il dolore (da spasmi, retrazione e deformità) e gli spasmi che possono comportare disturbi del sonno, disturbi della mobilità (spostamenti, deambulazione, attività manipolativa) o interferire con la capacità di mantenere la postura seduta in posizione confortevole.

Le complicanze della spasticità sono le deformità di vario grado che se non gestite diventano incompatibili con la postura seduta e il nursing, l'immobilità e i vizi posturali con impatto alla lunga nelle capacità respiratorie, comunicative e di deglutizione.

I quadri severi di spasticità

I quadri severi si manifestano nelle fasi avanzate della malattia.

Il grado di ipertonia è spesso elevato con difficoltà nella mobilizzazione passiva degli arti (grado 4 e 5 scala di Ashworth) fino all'impossibilità di muovere gli arti colpiti. Gli arti inferiori possono essere atteggiati in estensione e adduzione che se irriducibile rende molto difficile il nursing e la regolare assistenza nelle attività di vita quotidiana, nonché la mobilizzazione del paziente a letto o la postura seduta. Altre volte gli arti inferiori possono essere atteggiati

giati in flessione e comunemente a “colpo di vento” (flessione anche ginocchia, con un arto abdotto e in rotazione esterna e l'altro addotto in rotazione interna). Questo atteggiamento oltre a essere incompatibile con la postura seduta, è ad alto rischio di lesioni sulle proeminenze ossee in carico e ad alto rischio di lussazione dell'anca.

Possono essere presenti spasmi flessori o estensori anche con frequenze elevate; è frequente il fenomeno della tripla flessione così come sono evidenti la presenza dei riflessi toni del collo e di quelli vestibolari dove movimenti del collo o posizionamenti in flessione, estensione o rotazione producono ulteriori incrementi di tono muscolare negli arti. La presenza di questi fenomeni, se non adeguatamente gestiti dal caregiver, rende difficili e con rischio di caduta i passaggi posturali, la mobilizzazione del paziente, l'assistenza nelle ADL.

Le retrazioni miotendinee sono sempre presenti nei muscoli spastici e le deformità degli arti, tronco e capo sono ad alta frequenza (rotazioni bacino, scoliosi, piede equino o equino supinato, varismo ginocchia, sublussazione spalla, etc).

La spasticità nelle aree del capo e collo oltre a portare vizi posturali con atteggiamenti anche irriducibili del capo porta a quadri di disartria e disfagia gravi: la capacità articolatoria e deglutitoria viene compromessa sia da posture viziate che dal grave deficit di controllo motorio sulla mu-

scolatura coinvolta. La spasticità del tronco e le retrazioni miotendinee responsabili dei vizi posturali irriducibili compromettono la dinamica respiratoria contribuendo al quadro di insufficienza respiratoria di tipo restrittivo.

Nei pazienti ancora con capacità di effettuare i movimenti, questi sono stereotipati in sinergie flessorie e/o estensorie (reclutamento contemporaneo dei muscoli sinergici) e spesso con la presenza dei vari fenomeni/riflessi patologici.

Alcuni fenomeni patologici possono essere sfruttati per attività funzionali come per esempio gli incrementi di tono estensorio agli arti inferiori che facilitano la stazione eretta grazie alla reazione positiva di sostegno.

Gestione della spasticità

Il trattamento della spasticità nei pazienti con SM richiede un approccio interdisciplinare sia per la valutazione (valutazione del grado di ipertonìa, impatto del sintomo nelle abilità funzionali, fattori condizionanti esterni, interrelazione con altri sintomi, rischio di complicanze secondarie, meccanismi disfunzionali messi in atto per compensare la spasticità stessa) sia per l'approccio terapeutico che si avvale di terapia farmacologica, programmi specifici di nursing, terapia riabilitativa, terapia fisica, tutori e ausili, gestione medica dei fattori esterni che possono produrre aumenti del sintomo fino alla terapia chirurgica. Fonda-

mentale la valutazione del livello di assistenza della persona perché ne può condizionare le scelte terapeutiche.

Gli obiettivi di trattamento in questi pazienti comprendono la prevenzione e l'eliminazione delle spine irritative che possono aumentare la spasticità, la prevenzione dei danni secondari, la riduzione degli spasmi e del dolore associato, la riduzione della spasticità oppure il suo mantenimento quando questa è necessaria per mantenere la funzionalità, il miglioramento del nursing, il mantenimento delle abilità motorie residue purché funzionali.

Le linee guida Nice (7) ci forniscono preziose raccomandazioni sulla gestione della spasticità.

Il trattamento riabilitativo

Un programma riabilitativo comprende la fisioterapia, la logopedia, il nursing, la terapia occupazionale e il supporto psicologico, integrati con la terapia farmacologica sintomatica. La prevenzione delle deformità comporta in primo luogo un programma di counselling del paziente e dei caregiver mirato all'informazione e formazione su come mobilizzare il paziente (spostamenti, trasferimenti, mobilizzazione articolare), come posizionarlo a letto o da seduto (1,8). Un aspetto importante è il controllo delle posture prolungate come l'allettamento o la postura seduta in carrozzina per lunghi periodi. L'uso di sistemi posturali oltre a favorire un'adeguata po-



stura in carrozzina permette di contenere e contrastare l'evoluzione di deformità. La carrozzina stessa deve essere idonea e personalizzata. Ad esempio, una carrozzina con il sedile troppo largo o con i braccioli troppo bassi può favorire un'inclinazione laterale del tronco. La carrozzina non idonea può a sua volta essere causa di aumento di spasticità: ad esempio, se il tronco è flesso, il collo si può atteggiare in estensione, per mantenere lo sguardo orizzontale, aumentando il tono estensorio agli arti inferiori (in presenza di insufficiente inibizione dei riflessi vestibolari). Importanti strumenti per impedire le retrazioni muscolo-tendinee o se già presenti ridurle, sono lo stretching, l'uso di tutori e il mantenimento della verticalizzazione (3). I tutori possono essere utilizzati durante il sonno perché la spasticità si riduce facilitando la loro applicazione o, se sono già presenti retrazioni, può essere utilizzato il casting seriale (2,3). La verticalizzazione del paziente previene le deformità al tronco e agli arti inferiori (ad esempio previene le retrazioni dei flessori dell'anca e del ginocchio ma soprattutto del tricipite surale). È possibile effettuarla nei pazienti gravi attraverso l'uso di stabilizzatori o di letti di statica. La verticalizzazione deve essere eseguita quotidianamente per almeno 30 minuti - 1 ora (8, 9).

Il trattamento si avvale di tecniche proprie di inibizione dell'ipertono come la crioterapia, la FES degli antagonisti, lo stretching

prolungato con casting, gli air splint, la TENS (2,3,10,11,12) e strategie di gestione dei fenomeni patologici associati che vanno insegnati al paziente e alla famiglia per poter prevenire ulteriori danni. In presenza di movimenti residui funzionali la riabilitazione sfrutta le varie tecniche neuromotorie e i vari mezzi riabilitativi come l'acqua (idrochinesiterapia) o strumentali (biofeedback, elettrostimolazione, etc) per facilitare e mantenere i movimenti residui purchè funzionali. Spesso è necessario l'utilizzo di strategie di compenso (nuove strategie motorie energeticamente meno costose e uso di ausili) per potere mantenere le autonomie residue.

L'infermiere ha un importante ruolo nella prevenzione e gestione dei danni secondari della spasticità tramite monitoraggio e cure delle "spine irritative" e tramite mirati programmi di counselling e addestramento dei caregiver. Contribuisce in maniera fondamentale a migliorare il livello assistenziale dei pazienti e a risolvere i problemi di nursing.

La spasticità locale e le alterate posture interferiscono con la capacità articolatoria della comunicazione, la capacità fonatoria e con l'abilità motoria necessaria alla deglutizione. La logopedia utilizza tecniche di riduzione dell'ipertono locale, nonché tecniche di controllo posturale, training della capacità articolatoria, respiratoria e della deglutizione o l'insegnamento di tecniche compensative.

La spasticità è un sintomo frequente nella SM e colpisce maggiormente gli arti inferiori rispetto a quelli superiori

La pompa al baclofene

Nei pazienti con spasticità generalizzata non più rispondente ai farmaci orali è indicata la somministrazione del baclofene intratecale che richiede l'impianto di una pompa e di un catetere per il rilascio del farmaco nello spazio subaracnoideo a livello toracico.

È la terapia di elezione nei pazienti con severa spasticità.

Gli studi sull'utilizzo di questa terapia nella SM hanno evidenziato un'ottima efficacia sia nella riduzione della spasticità e degli spasmi (13,14), sia nella riduzione del dolore dovuto alla spasticità stessa (15,16). Si può associare l'infusione tramite pompa di baclofene e morfina per ottenere un maggior controllo del dolore nella SM (14).

Inoltre si è evidenziato un miglioramento della funzionalità e dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana nonché nella qualità di vita del paziente (13, 17). La possibilità di utilizzo dell'ITB per mantenere la deambulazione nei pazienti con SM viene sostenuta dagli studi effettuati su pazienti con ictus ma anche da una recente review su pazienti deambulanti impiantati in maggioranza con SM (17). Funzionalmente questa terapia può essere in grado, attraverso la riduzione della spasticità dei 4 arti, di favorire la postura seduta e la stazione eretta, di mantenere la deambulazione, di incrementare la capacità manipolativa e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana, di favorire il nursing del paziente. Ri-

Le terapie

per la spasticità si usano

in maniera combinata

e questo richiede

un approccio

interdisciplinare

integrato

chiede ovviamente un programma riabilitativo mirato dopo l'impianto che permetta il raggiungimento degli obiettivi preposti. La letteratura riporta un'elevata soddisfazione della ITB da parte dei pazienti e una maggior efficacia rispetto alla terapia orale, valutata dai pazienti stessi (18,16).

Questa terapia va inserita all'interno del progetto riabilitativo individuale dove gli obiettivi devono essere ben definiti e condivisi con il paziente e famiglia e/o caregiver.

Le maggiori problematiche di questa terapia sono gli effetti collaterali da sovradosaggio (rari e causati in genere da errori umani), nonché gli effetti da sospensione improvvisa (sindrome di astinenza) dell'iniezione (13). Un'adeguata gestione dei pa-

zienti è in grado di contenere gli eventi avversi e, soprattutto, di prevenire quelli più gravi dovuti a un trattamento non tempestivo (13). È fondamentale quindi valutare il livello assistenziale prima della scelta di questa terapia.

Il trattamento integrato

Le terapie per la spasticità si usano in maniera combinata e questo richiede un approccio interdisciplinare integrato.

All'interno del progetto riabilitativo la terapia farmacologica (miorilassanti per os, tossina botulinica e baclofene per via intratecale) è uno degli strumenti terapeutici complementari alla riabilitazione. In particolare, la tossina botulinica e l'uso del baclofene per via intratecale non dovrebbero

essere considerati come terapie puramente sintomatiche per ridurre la spasticità ma strumenti coadiuvanti che permettono di raggiungere gli obiettivi definiti nel progetto riabilitativo della persona. Il medesimo ragionamento va fatto per la chirurgia funzionale (1,8). Ad esempio, gli allungamenti tendinei possono essere molto utili in presenza di retrazioni permettendo di riacquisire la postura seduta o una deambulazione più efficace. Senza un adeguato programma riabilitativo post-chirurgico queste terapie possono avere risultati deludenti o non pienamente soddisfacenti. Prima dell'impianto di una pompa al baclofene o della tossina botulinica può essere necessario effettuare allungamenti tendinei per poter sfruttare gli effetti della terapia miorilassante in maniera funzionale. Altre volte dopo l'impianto di pompa al baclofene è necessario gestire la spasticità focale con tossina botulinica o tutori. I programmi di tossina botulinica prevedono ormai protocolli di integrazione con la fisioterapia e la tutorizzazione. **È**

* L'autrice:

Laura Lopes Direttore Sanitario
Centro Riabilitativo Ligure

Bibliografia

1. Alan J Thompson. "Symptomatic Management and Rehabilitation in Multiple Sclerosis". J Neurol Neurosurg 2001; 71 (suppl II): ii22-ii27.
2. Remy-Neris O, Denys P, Azouvi P, Jouffroy A, Faivre S, Laurans A, Sussel B. "Spasticità". Encycl Méd Chir (Elsevier, Parigi), Medicina Riabilitativa, 1997; 26-011-A-10, 8p.
3. Susan Edwards "Riabilitazione Neurologica - Approccio di tipo Problem-solving". Verducci Editore 1999 Rinaldi LA. "Metodi e tecniche della riabilitazione neurologica". 1995 Monduzzi Editore.
4. Hufschmidt A, Mauritz KH. "Chronic Transformation of muscle in spasticity: a periperal contribution to increase tone.". J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48:676-685.
5. Thilmann A, Fellowes SJ, Ross HF. "Biomechanical changes at the ankle after stroke". Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54 : 134-139.
6. Datola R, Giralanda P, Vita G, Santoro M, Tascano A, Venuto C, Baradello A, Messina C. "Muscle rearrangement in patients with hemiparesis after stroke: an electrophysiological and morphological. Study". European Neurology 1993; 33:109-114.
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Guidelines- Multiple Sclerosis: management of MS in primary and secondary care-NHS; November 2003.
8. Schapiro RT. "Spasticity. In Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis (4th ed). New York: Demos"; Medical Publishing, 2003; 33-42.
9. Williams PE. "Use of intermittent stretch in the prevention of serial sarcomere loss in immobilised muscle". Annals of Rheumatic diseases 1990; 49: 316-317.
10. Tremblay F, Malouin F, Richards CL, Dumas F. "Effects of prolonged muscle stretch reflex and voluntary muscle activations in children with spastic cerebral palsy". Scan J Rehab Med 1990; 22:171-180.
11. Robichaud JA, Agostinucci J, Vander Linden DW. "Effect of air-splint application on soleus muscle motoneuron reflex excitability in nondisabled subjects and subjects with cerebrovascular accidents". Phys Ther 1992; 72 (3): 176-185.
12. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L - "The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis." - Mult Scler. 2007 May;13(4):527-33.
13. Dario A, Tomei G: "Management of spasticity in MS by ITB" - Acta Neurochir suppl 97(1): 189-192; 2007.
14. Sadiq SA, Poopatana CA - "Intrathecal baclofen and morphine in MS patients with severe pain and spasticity" - J Neurol Oct;254(10):1464-5; 2007.
15. Guillaume D, Van Havenbergh A, Vloeberghs M, Vidal J, Roeste G - "A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity" - Arch Phys Med Rehab vol86: 2165-2171; 2005.
16. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL - "Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients" - Multiple Sclerosis 10:589-595; 2004.
17. Sadiq SA, Wang GC. - "Long-term intrathecal baclofen therapy in ambulatory patients with spasticity" - J Neurol 253(5): 563-69; 2006.
18. Vender JR, Hughes M, Hughes BD, Hester S, Holsenback S, Rosson B- "Intrathecal baclofen therapy and MS: outcomes and patient satisfaction." - Neurosurg Focus, vol 21 Agosto: 1-6; 2006.

Le sindromi dolorose

*Il dolore come sintomo e complicità Laura Lopes**

La frequenza delle sindromi dolorose nella SM si attesta intorno al 40% ed è associata alla durata della SM, disabilità, depressione, fatica ed età del paziente. Il dolore provoca aumenti della spasticità e spasmi perché funziona come una spina irritativa. È indispensabile che venga adeguatamente gestito, non solo per migliorare la qualità di vita della persona con SM ma anche a scopo preventivo di ulteriori problemi e danni.

Il dolore può essere distinto in dolore nocicettivo e neuropatico. L'approccio terapeutico è differente e perciò è necessario un'adeguata valutazione per la diagnosi differenziale.

Il dolore neuropatico è secondario a un danno del SN (vie del dolore) senza attivazione dei recettori nocicettivi. È quindi spontaneo, indipendente da stimoli oppure evocato da stimoli non adeguati (tattili, termici). Viene descritto dal paziente come bruciante o urente a decorso continuo-subcontinuo talora parossistico, intermittente lacinante, a fitta, a scossa elettrica. Le tipologie più frequenti di dolore neuropatico nella SM sono il segno di Lhermitte, la Nevralgia del trigemino e la disestesie agli AAIL che è associata a danno midollare e a deficit sensitivo. Le disestesie, a volta, sono simili a radicolopatie (sciatalgia, cruralgia) per cui richiedono un'attenta valutazione. La maggior problematica del dolo-

re neuropatico è la difficoltà di gestione per l'insoddisfacente risposta ai farmaci. Vengono utilizzati antidepressivi triciclici e antiepilettici ma la letteratura per la gestione di questo sintomo è tuttora insufficiente nonostante sia un sintomo particolarmente disabilitante. Alcuni pazienti riferiscono beneficio dall'agopuntura anche se non c'è ancora letteratura di supporto.

Il dolore nocicettivo è dovuto alla stimolazione dei recettori per il dolore e si manifesta come una risposta appropriata a stimoli dolorosi. Viene descritto dal paziente come intenso, continuo, spesso pulsante, ad andamento crescente. È in genere circoscritto ad aree anatomiche ben definite. Le tipologie frequenti di dolore nocicettivo nel paziente con SM sono: spasmi muscolari dovuto alla spasticità, cefalea, dolore osteomioarticolare. Gli spasmi vengono gestiti con i farmaci orali miorilassanti, con la tossina botulinica, con il baclofene intratecale ma anche con un'adeguata gestione delle spine irritative che lo provocano e con tecniche riabilitative di inibizione dell'ipertono.

Il dolore osteomioarticolare è dovuto alle deformità, vizi posturali e alterati pattern di movimento che producono sovraccarichi biomeccanici sulle articolazioni e tessuti periarticolari. L'immobilità articolare produce rigidità dei tessuti fino all'anchi-

losi con conseguente dolore. La regolare mobilizzazione articolare dei pazienti è fondamentale per prevenire e ridurre il dolore.

La rachialgia è una delle sindromi dolorose più frequenti; è dovuta alle alterate posture e deformità che comportano sovraccarico articolare e discale nonché contratture muscolari. Possiamo ugualmente riscontrare gonalgie (nel recurvato di ginocchio, nel flesso di ginocchio con conseguente condropatia rotulea, nel decentramento della rotula per severa spasticità degli adduttori) o coxalgia (da tendinite inserzionale dei muscoli spastici o retratti, da sublussazione, da artrosi da sovraccarico). Anche a carico dell'arto superiore troviamo frequenti quadri dolorosi: la spasticità dell'arto superiore comporta retrazione del pettorale con anteposizione della spalla fino alla lussazione, l'alterato pattern di movimento dovuto alla spasticità favorisce la sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori, può essere presente la diastasi gleno-omeroale nei pazienti ipotonici.

La gestione del dolore nocicettivo comprende la terapia farmacologica (FANS e antidolorifici), terapia fisica, fisioterapia, ortesi, agopuntura. **É**

* **L'autrice:**

Laura Lopes Direttore Sanitario
Centro Riabilitativo Ligure



Bayer HealthCare

**Assistenza
infermieristica
per le persone
in trattamento
con interferone
beta-1b**

Numero Verde
800-974142

BETAPLUS[®]
my support programme

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Interferone beta-1b* ricombinante 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) per ml di soluzione ricostituita. Betaferon contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b ricombinante per flaconcino. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Polvere e solvente per soluzione iniettabile. Polvere sterile di colore da bianco a biancastro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Betaferon è indicato per il trattamento di • pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1). • pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni. • pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia. **Adulti:** La dose raccomandata di Betaferon è di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita (vedere paragrafo 6.6), da iniettare sottocute a giorni alterni. **Bambini e adolescenti:** Non sono stati condotti studi clinici specifici o studi di farmacocinetica su bambini e adolescenti. Tuttavia, i limitati dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti dai 12 ai 16 anni d'età che hanno assunto Betaferon alla dose di 8,0 milioni di UI per via sottocutanea a giorni alterni sia simile a quello osservato negli adulti. Non ci sono informazioni sull'uso di Betaferon nei bambini al di sotto di 12 anni d'età, pertanto Betaferon non deve essere utilizzato in questa tipologia di pazienti. In generale si raccomanda la titolazione della dose all'inizio del trattamento. Si consiglia di cominciare con 62,5 microgrammi (0,25 ml) per via sottocutanea a giorni alterni e di aumentare lentamente la dose fino a raggiungere 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni (vedere Tabella A). Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa. Per ottenere una buona efficacia è opportuno arrivare ad una dose di 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni. Per il periodo di titolazione e la fase iniziale di trattamento del paziente con Betaferon è disponibile una confezione per titolazione composta di quattro confezioni triple, contenente il necessario per le prime 12 iniezioni. Le confezioni triple sono distinguibili grazie a colori differenti (vedere paragrafo 6.5).

Tabella A: Schema di titolazione*

giorno di trattamento	dose	volume
1, 3, 5	62,5 microgrammi	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammi	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammi	0,75 ml
19, 21, 23 e seguenti	250 microgrammi	1,0 ml

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

La dose ottimale non è stata chiaramente definita. Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Sono disponibili dati di follow-up raccolti nell'ambito di studi clinici controllati fino a 5 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente e fino a 3 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla secondaria progressiva. Nella sclerosi multipla recidivante-remittente è stata dimostrata l'efficacia del trattamento per i primi due anni. I dati disponibili per i restanti tre anni supportano l'efficacia del trattamento con Betaferon per l'intero periodo. Nei pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, la progressione alla sclerosi multipla clinicamente definita è stata ritardata in misura significativa per un periodo di cinque anni. Il trattamento non è consigliato nei pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente che abbiano avuto meno di due recidive nei 2 anni precedenti o nei pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva che non hanno presentato una forma attiva della malattia nei 2 anni precedenti. Se il paziente non risponde, per esempio si riscontri una progressione costante nella EDSS per 6 mesi, o sia necessaria la somministrazione per almeno 3 cicli di ACTH o di corticosteroidi nel corso di un anno malgrado la terapia con Betaferon, il trattamento con Betaferon deve essere interrotto. **4.3 Controindicazioni.** - Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento). - Pazienti con pregressa storia di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o ad uno qualsiasi degli eccipienti. - Pazienti che presentano una grave depressione e/o ideazione suicida (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, e paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). - Pazienti con scoppio epatico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** **Alterazioni del sistema immunitario** - La somministrazione di citochine a pazienti con preesistente gammopatia monoclonale è stata associata con lo sviluppo della sindrome da alterata permeabilità capillare sistemica, con sintomatologia shock-simile ed esito fatale. **Alterazioni dell'apparato gastroenteriale** - In rari casi è stata osservata pancreatite durante l'uso di Betaferon, spesso associata a ipertrigliceridemia. **Alterazioni del sistema nervoso** - Betaferon deve essere somministrato con prudenza nei pazienti che presentano o che hanno presentato disturbi depressivi, in particolare in quelli con precedenti di ideazione suicida (vedere paragrafo 4.3). E' noto che la depressione e l'ideazione suicida si manifestano più frequentemente nei pazienti affetti da sclerosi multipla e in associazione all'uso di interferone. I pazienti in trattamento con Betaferon devono segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicida al medico. I pazienti che manifestino depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia con Betaferon e trattati adeguatamente. Deve essere considerata la sospensione del trattamento con Betaferon (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8). Betaferon deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pregressa storia di convulsioni e in quelli trattati con anti-epilettici, in modo particolare se l'epilessia non è adeguatamente controllata con anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Poiché questo prodotto contiene albumina umana può comportare un rischio potenziale di trasmissione di malattie virali. Il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD) non può essere escluso. **Test di laboratorio** - Nei pazienti con pregressa storia di disfunzione tiroidea sono raccomandati test di funzionalità tiroidea o secondo indicazione clinica. Prima di iniziare il trattamento con Betaferon e ad intervalli regolari in corso di terapia, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con sclerosi multipla devono essere effettuati una conta completa delle cellule ematiche ed una conta leucocitaria differenziale, una conta delle piastrine ed esami chimici del sangue, tra

cui i test di funzionalità epatica (ad es. AST (SGOT), ALT (SGPT) e γ -GT), da ripetere periodicamente in assenza di sintomi clinici. I pazienti con anemia, trombocitopenia o leucopenia (da sole o in qualsiasi combinazione) possono richiedere un monitoraggio più accurato della conta completa delle cellule ematiche, associata a conta differenziale e piastrinica. I soggetti che vanno incontro a neutropenia dovranno essere accuratamente monitorati per la possibile insorgenza di febbre o di infezioni. Si sono avute segnalazioni di trombocitopenia con notevole diminuzione della conta piastrinica. **Alterazioni del sistema epatobiliare** - Aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche, nella maggior parte dei casi leggere e transitorie, si sono verificati comunemente in pazienti trattati con Betaferon durante gli studi clinici. Come per gli altri interferoni beta, lesioni epatiche gravi, inclusi i casi di insufficienza epatica, sono stati riportati raramente nei pazienti che assumono Betaferon. Gli eventi più gravi si sono presentati spesso in pazienti esposti ad altri farmaci o sostanze note per essere associate con epatotossicità o in presenza di condizione medica di comorbidità (per esempio malattia maligna metastatica, infezione grave e sepsi, abuso di alcol). I pazienti devono essere controllati per i sintomi della lesione epatica. Il riscontro di un innalzamento delle transaminasi sieriche richiede attenta sorveglianza ed analisi. Si raccomanda di prendere in considerazione la sospensione del trattamento con Betaferon in caso di incremento significativo dei livelli o di presenza contemporanea di sintomi clinici, come ad esempio l'ittero. In assenza di evidenza clinica di un danno epatico e dopo normalizzazione dei livelli degli enzimi epatici, si può considerare di riprendere il trattamento effettuando un appropriato monitoraggio delle funzioni epatiche. **Alterazioni renali e delle vie urinarie** - Si raccomanda di usare cautela e di monitorare attentamente i pazienti con grave insufficienza renale qualora venga loro somministrato interferone beta. **Alterazioni cardiache** - Betaferon deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da preesistenti alterazioni cardiache. I pazienti con significativi disturbi cardiaci preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il possibile peggioramento delle condizioni cardiache, in particolare all'inizio del trattamento con Betaferon. Mentre Betaferon non presenta nessuna tossicità cardiaca nota ad azione diretta, i sintomi della sindrome simil-influenzale associati agli interferoni beta possono rivelarsi stressanti per pazienti affetti da significativa malattia cardiaca preesistente. Durante il periodo successivo all'immissione in commercio molto raramente è stato riferito un peggioramento delle condizioni cardiache in soggetti con significativa malattia cardiaca preesistente, temporaneamente associato all'inizio della terapia con Betaferon. Sono stati riferiti rari casi di cardiomiopatia. Se ciò dovesse verificarsi e fosse sospettata una correlazione con Betaferon, il trattamento deve essere interrotto. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** - Si possono riscontrare reazioni serie di ipersensibilità (rare reazioni acute gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, Betaferon deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato. Nei pazienti in trattamento con Betaferon (vedere paragrafo 4.8), è stata riferita la comparsa di necrosi nella sede di iniezione. Questa può essere estesa e può interessare lo strato muscolare così come lo strato adiposo causando quindi la formazione di cicatrici. Occasionalmente è necessario lo sbrigliamento e, meno frequentemente, un innesto cutaneo e la guarigione può richiedere fino a 6 mesi. Si debbono avvertire i pazienti di consultare il proprio medico prima di continuare il trattamento con Betaferon qualora notino fissurazioni cutanee che possono essere associate con gonfiore o fuoriuscita di liquido dalla sede di iniezione. Nei pazienti con lesioni multiple Betaferon deve essere interrotto fino a guarigione avvenuta. I pazienti con lesioni singole possono continuare il trattamento con Betaferon a condizione che la necrosi non sia troppo estesa, poiché alcuni pazienti hanno riscontrato la guarigione delle lesioni cutanee necrotiche mentre erano ancora in trattamento con Betaferon. Per ridurre al minimo il rischio di necrosi nella sede di iniezione è necessario informare il paziente di: • adottare tecniche di iniezione in asepsi • alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione. L'incidenza delle reazioni nella sede d'iniezione può essere ridotta con un autoiniettore. Nello studio pilota con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, è stato usato un autoiniettore nella maggior parte dei casi. Le reazioni e le necrosi nel sito d'iniezione sono state osservate con minore frequenza in questo studio che negli altri studi pilota. Le procedure di autoiniezione devono essere rivedute periodicamente specialmente nel caso in cui si siano verificate reazioni nella sede d'iniezione. **Immunogenicità** - Come per tutte le proteine per uso terapeutico, è presente un potenziale di immunogenicità. In studi clinici controllati, sono stati raccolti campioni di siero ogni tre mesi per monitorare lo sviluppo di anticorpi a Betaferon. Nei differenti studi clinici controllati riguardanti la sclerosi multipla recidivante-remittente e la sclerosi multipla secondaria progressiva, il 23% - 41% dei pazienti ha sviluppato un'attività sierica neutralizzante per l'interferone beta-1b confermata da almeno due titolazioni positive consecutive; di tali pazienti il 43% - 55% è passato a uno stato negativo stabile degli anticorpi (basato su due titolazioni negative consecutive) durante il successivo periodo di osservazione del rispettivo studio. In questi studi lo sviluppo di attività neutralizzante è associato ad una riduzione dell'efficacia clinica solo per quanto riguarda l'insorgenza di recidive. Alcune analisi suggeriscono che questa riduzione di efficacia possa essere maggiore nei pazienti con alti livelli di attività neutralizzante. Nello studio condotto con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di una sclerosi multipla, l'attività neutralizzante misurata ogni 6 mesi è stata osservata almeno una volta nel 32% (89) dei pazienti trattati immediatamente con Betaferon; di questi, il 60% (53) è risultato negativo entro 5 anni in base all'ultima valutazione disponibile. Nel corso di questi anni, lo sviluppo di un'attività neutralizzante era associato ad un significativo aumento di nuove lesioni attive e del volume delle lesioni T2 alla risonanza magnetica. Tuttavia questo non sembrava essere associato alla riduzione dell'efficacia clinica (riguardo al tempo di sviluppo di sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS) e di progressione confermata sulla scala EDSS ed del grado di recidive). Nuovi eventi avversi non sono stati associati allo sviluppo dell'attività neutralizzante. E' stato dimostrato *in vitro* che Betaferon ha una reazione crociata con l'interferone beta naturale. Tuttavia, ciò non è stato indagato *in vivo* e il suo significato clinico è incerto. Ci sono pochi e incoerenti dati su pazienti che hanno sviluppato attività neutralizzante e che hanno completato il trattamento con Betaferon. La decisione se proseguire o meno il trattamento deve essere basata su tutti gli aspetti correlati alla malattia piuttosto che sulla sola positività agli anticorpi neutralizzanti. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione. L'effetto della somministrazione a giorni alterni di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Betaferon sul metabolismo di farmaci in pazienti con sclerosi multipla non è noto. La somministrazione, per periodi fino a 28 giorni, di corticosteroidi o di ACTH per la terapia delle recidive è risultata ben tollerata dai soggetti in trattamento con Betaferon. Data la mancanza di esperienza clinica, nei pazienti con sclerosi multipla l'uso concomitante di Betaferon e di immunomodulatori diversi dai corticosteroidi o dall'ACTH è sconsigliato. E' stato segnalato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. E' necessario essere prudenti nei casi in cui Betaferon venga somministrato in associazione a farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio gli anti-epilettici. Ulteriore cautela deve essere adottata in caso di associazione con farmaci che abbiano effetti sul sistema ematopoietico. Non sono stati condotti studi d'interazione con anti-epilettici. **4.6 Gravidanza e allattamento.** • **Gravidanza** Le informazioni relative all'uso di Betaferon in gravidanza sono limitate. I dati disponibili indicano che può esserci un rischio maggiore di aborto spontaneo. L'inizio del trattamento

durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3). • **Donne in età fertile** Le donne in età fertile devono adottare adeguati metodi contraccettivi. Se la paziente rimane incinta o programma di avviare una gravidanza nel periodo in cui sta utilizzando Betaferon, deve essere informata sui rischi potenziali e deve essere considerata la sospensione della terapia (vedere paragrafo 5.3). In pazienti con un alto grado di recidive prima dell'inizio del trattamento, deve essere valutato il rischio di una recidiva grave in seguito alla sospensione di Betaferon in caso di gravidanza rispetto al possibile maggior rischio di aborto spontaneo. • **Allattamento** Non è noto se l'interferone beta-1b venga escreto nel latte materno. A causa del rischio potenziale di reazioni avverse gravi nel lattante, occorre decidere se sospendere l'allattamento o sospendere il trattamento con Betaferon. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso di Betaferon potrebbero influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. a)** All'inizio del trattamento le reazioni avverse sono comuni, ma generalmente queste diminuiscono con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza comprendono un complesso sintomatolo-

gico simil-influenzale (febbre, brividi, artralgia, malessere generale, sudorazione, cefalea o mialgia) e reazioni a livello della sede d'iniezione, principalmente dovuti agli effetti farmacologici del medicinale. Dopo somministrazione di Betaferon si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Eritema, gonfiore, alterazioni del colorito della cute, infiammazione, dolore, ipersensibilità, necrosi e reazioni specifiche sono state associate significativamente al trattamento con 250 microgrammi (8 milioni di UI) di Betaferon. In linea generale, si raccomanda una titolazione della dose all'inizio del trattamento al fine di aumentare la tollerabilità del Betaferon (vedere paragrafo 4.2). I sintomi simil-influenzali possono essere ridotti anche con la somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei. L'incidenza delle reazioni nel sito d'iniezione può essere ridotta con l'uso di un autoiniettore. **b)** Il seguente elenco di eventi avversi si basa sui risultati degli studi clinici (tabella 1, eventi avversi e anomalie degli esami di laboratorio) e sull'osservazione post-marketing (tabella 2, valori basati sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse classificate come molto comuni $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100$ - $< 1/100$, non comuni $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$, rare $\geq 1/10.000$ - $< 1/10.000$, molto rare $< 1/10.000$) dell'uso di Betaferon. L'esperienza con Betaferon in pazienti con SM è limitata, quindi gli eventi avversi che si verificano molto raramente possono non essere stati ancora osservati.

Tabella 1 (eventi avversi e anomalie degli esami di laboratorio con valori di frequenza $\geq 10\%$ e le rispettive percentuali inferiori al placebo; effetti indesiderati associati in maniera significativa $< 10\%$) Viene usato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Classificazione per sistemi e organi Evento avverso e anomalie degli esami di laboratorio	Singolo evento indicativo di sclerosi multipla (BENEFIT)*	Sclerosi Multipla Progressiva Secondaria (Studio Europeo)	Sclerosi Multipla Progressiva Secondaria (Studio Nord Americano)	Sclerosi Multipla Recidivante- Remittente
	Betaferon 250 microgrammi (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammi (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammi (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 microgrammi (Placebo) n=124 (n=123)
Infezioni e infestazioni				
Infezione	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Ascesso	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Diminuzione conta linfocitaria ($<1500/\text{mm}^3$) [^] [^]	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Diminuzione conta assoluta neutrofili ($<1500/\text{mm}^3$) [^] [^] [^]	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Diminuzione conta leucocitaria ($<3000/\text{mm}^3$) [^] [^] [^]	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Linfoadenopatia	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Glicemia ridotta ($< 55 \text{ mg/dl}$) [^]	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Disturbi psichiatrici				
Depressione	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Ansia	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Patologie del sistema nervoso				
Cefalea [^]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Vertigini	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnia	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Emicrania	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestesia	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Patologie dell'occhio				
Congiuntivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Anomalie della visione [^]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto				
Otalgia	0% (1%)	$<1\%$ (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Patologie cardiache				
Palpitazioni [^]	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Patologie vascolari				
Vasodilatazione	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Iperensione [^]	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Infezione delle vie respiratorie superiori	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Aumento della tosse	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dispnea [^]	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Patologie gastrointestinali				
Diarrea	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Costipazione	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nausea	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vomito [^]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Dolore addominale [^]	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Patologie epatobiliari				
Aumento dell'alanina aminotransferasi (SGPT > 5 volte il basale) [^] [^] [^]	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (SGOT > 5 volte il basale) [^] [^] [^]	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Disturbi della pelle	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Rash [^]	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Ipertonia [^]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Mialgia [^] [^]	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Miastenia	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Dolore alla schiena	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Dolori alle estremità	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Patologie renali e urinarie				
Ritenzione urinaria	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	-
Presenza di proteine nelle urine ($> 1+$) [^]	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Frequenza della minzione	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinenza urinaria	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Urgenza di minzione	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
Dismenorrea	2% (0%)	$<1\%$ ($<1\%$)	6% (5%)	18% (11%)
Disturbi mestruali [^]	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotenza	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Reazione nella sede d'iniezione (di vario tipo) [^] [^] [^] [^]	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Necrosi nella sede d'iniezione [^]	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Sintomi simil-influenzali [^] [^] [^]	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Febbre [^] [^]	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Dolore	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Dolore toracico [^]	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Edema periferico	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Astenia [^]	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Brividi [^] [^]	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sudorazione [^]	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malessere [^]	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

* Anomalia esame di laboratorio

^ Associato in misura significativa al trattamento con Betaferon in pazienti che abbiano manifestato un primo evento indicativo di SM, $p < 0,05$

* Associato in misura significativa al trattamento con Betaferon per RRMS, $p < 0,05$

° Associato in misura significativa al trattamento con Betaferon per SPMS, $p < 0,05$

§ Le reazioni del sito d'iniezione (diverse varianti) comprendono tutte le reazioni avverse a livello del sito d'iniezione, vale a dire: emorragie nel sito d'iniezione, ipersensibilità nel sito d'iniezione, infiammazione nel sito d'iniezione, accesso a livello del sito d'iniezione, necrosi nel sito d'iniezione, dolore nel sito d'iniezione, reazioni nel sito d'iniezione, edema nel sito d'iniezione e atrofia nel sito d'iniezione

¶ Il complesso di sintomi similinfluenzali comprende una sindrome influenzale e/o una combinazione di almeno due reazioni avverse tra le seguenti: febbre, brividi, mialgia, malessere, sudorazione

Durante il terzo anno dello studio BENEFIT follow-up non sono state osservate variazioni del profilo di rischio noto per Betaferon.

Viene usato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Tabella 2 (valori (molto comuni $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100 - < 1/10$, non comuni $\geq 1/1.000 - < 1/100$, rari $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$, molto rari $< 1/10.000$) sulla base sulla segnalazione spontanea di eventi avversi da parte del farmaco).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni $\geq 1/10$	Comuni $da \geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comuni $da \geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rari $da \geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia	Linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche
Patologie endocrine				Iperitiroidismo, Ipotiroidismo, Disturbi della tiroide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Aumento dei trigliceridi nel sangue, Anorexia
Disturbi psichiatrici			Depressione (vedere anche paragrafo 4.4)	Confusione, Ansia, Instabilità emotiva, Tentativo di suicidio (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso				Convulsioni
Patologie cardiache				Cardiomiopatia, Tachicardia, Palpitazioni
Patologie vascolari			Iperensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Bronco-spasmo, Dispnea
Patologie gastrointestinali			Vomito, Nausea	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Aumento dell'alanina amino-transferasi, Aumento dell'aspartato amino-transferasi	Aumento della bilirubinemia, Aumento della gamma-glutamyl-transferasi, Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Orticaria, Rash, Prurito, Alopecia	Alterazione del colorito cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, Ipertonia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disturbi mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi similinfluenzali*, Brividi*, Febbre*, Reazioni nella sede d'iniezione*, Infiammazione nella sede d'iniezione*, Dolore nella sede d'iniezione	Necrosi nella sede d'iniezione*		Dolore toracico, Malessere, Sudorazione
Indagini diagnostiche				Perdita di peso

* frequenze basate sugli studi clinici

Viene usato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

4.9 Sovradosaggio. L'interferone beta-1b è stato somministrato senza eventi avversi gravi che compromettano le funzioni vitali a pazienti adulti portatori di neoplasia maligna a dosi individuali fino a 5.500 microgrammi (176 milioni di UI) per via endovenosa tre volte alla settimana.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Citochine, Interferoni, Codice ATC: L03 AB 08. Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale. Gli interferoni hanno un peso molecolare compreso tra 15.000 e 21.000 Dalton. Sono state identificate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. L'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma possiedono attività biologiche sovrapponibili, ma distinte. Le attività dell'interferone beta-1b sono specie-specifiche e, di conseguenza, le informazioni farmacologiche più pertinenti sull'interferone beta-1b derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi in vivo nell'uomo. È stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede proprietà sia antivirali sia immunomodulanti. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella sclerosi multipla non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico. Non sono stati effettuati studi specifici riguardo all'influenza di Betaferon sui sistemi cardiovascolare e respiratorio e sulla funzionalità degli organi endocrini. **Studi clinici: Sclerosi multipla recidivante remittente:** È stato condotto uno studio clinico controllato sull'uso di Betaferon in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente e autonomia deambulatoria (EDSS basale da 0 a 5,5). I pazienti trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) e della gravità delle recidive cliniche nonché del numero di ricoveri legati alla malattia. Inoltre vi era un prolungamento dell'intervallo libero da recidive. Non vi è alcuna prova di un effetto del Betaferon sulla durata delle esacerbazioni o sui sintomi presenti nell'intervallo tra le esacerbazioni e non è stato osservato alcun effetto sulla progressione della malattia nella sclerosi multipla recidivante-remittente. **Sclerosi multipla secondaria progressiva:** Sono stati condotti due studi clinici controllati con Betaferon su 1657 pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva (EDSS basale da 3 a 6,5, ovvero pazienti con autonomia deambulatoria). I pazienti con una forma leggera della malattia e pazienti incapaci di camminare non sono stati esaminati. I due studi hanno dimostrato risultati incoerenti per quanto riguarda il tempo finale intercorrente ad una progressione confermata, a rappresentazione di un ritardo della progressione della disabilità. Uno di questi due studi ha dimostrato per i pazienti trattati con Betaferon un ritardo statisticamente significativo nel tempo della progressione della disabilità (Hazard Ratio = 0,69,

CI 95% (0,55, 0,86), $p=0,0010$ corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 31% attribuibile a Betaferon) e nel tempo necessario a divenire dipendenti dalla sedia a rotelle (Hazard Ratio = 0,61, CI 95% (0,44, 0,85), $p=0,0036$ corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 39% attribuibile a Betaferon). Tale effetto è continuato durante il periodo di osservazione fino a 33 mesi. L'effetto del trattamento è stato riscontrato nei pazienti a tutti i livelli di disabilità monitorati e indipendentemente dall'attività delle recidive. Nel secondo studio con Betaferon in pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva non è stato osservato alcun ritardo nel tempo di progressione della disabilità. Esiste prova che i pazienti compresi in tale studio presentavano una malattia complessivamente meno attiva rispetto ai pazienti dell'altro studio sulla sclerosi multipla secondaria progressiva. In meta-analisi retrospettive che comprendevano i dati di entrambi gli studi, è stato osservato un effetto complessivo del trattamento che era statisticamente significativo ($p=0,0076$; 8 milioni di UI di Betaferon contro tutti i pazienti trattati con placebo). Delle analisi retrospettive per sottogruppi hanno evidenziato che un effetto del trattamento sulla progressione della disabilità è più probabile nei soggetti che presentano la malattia in forma attiva prima di intraprendere il trattamento (Hazard Ratio 0,72, CI 95% (0,59, 0,88), $p=0,0011$ corrispondente ad una riduzione del rischio pari al 28% attribuibile a Betaferon nei pazienti con recidive o con una progressione EDSS pronunciata, 8 milioni di UI di Betaferon contro tutti i pazienti trattati con placebo). Da tali analisi retrospettive per sottogruppi non è risultata alcuna evidenza che suggerisse che le recidive, così come una progressione EDSS pronunciata (EDSS >1 punto o $>0,5$ punto per EDSS ≥ 6 nei due anni precedenti) possano aiutare ad identificare i pazienti con la malattia in forma attiva. In entrambi gli studi, i pazienti affetti da sclerosi multipla secondaria progressiva trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) delle recidive cliniche. Non vi è prova di un possibile effetto di Betaferon sulla durata delle esacerbazioni. **Singolo evento demielinizante indicativo di sclerosi multipla:** Uno studio clinico controllato è stato condotto con Betaferon in pazienti che avessero manifestato un singolo evento clinico con referto RM indicativo di sclerosi multipla (almeno due lesioni clinicamente silenti nella RM pesata in T2). Sono stati inclusi pazienti con inizio della malattia monofocale o multifocale (vale a dire pazienti con evidenza clinica di una lesione singola o almeno di due lesioni, rispettivamente, del sistema nervoso centrale). È stato necessario escludere eventuali altre patologie, diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente. Questo studio è stato suddiviso in due fasi: una fase controllata con placebo, seguita da una fase programmata di follow-up. La fase controllata con placebo è durata 2 anni, o fino a che il paziente ha sviluppato una sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), a seconda dell'evento verificatosi per primo. Dopo la fase controllata con placebo, i pazienti hanno iniziato una fase programmata di follow-up con Betaferon per valutare gli effetti dell'inizio immediato del trattamento con Betaferon rispetto all'inizio ritardato, mettendo a confronto pazienti inizialmente randomizzati per Betaferon ("gruppo trattamento immediato") o per placebo ("gruppo trattamento ritardato"). I pazienti e i medici sperimentatori non erano a conoscenza dell'assegnazione iniziale a un tipo di

trattamento. Nella fase controllata con placebo, con Betaferon è stato osservato un ritardo statisticamente significativo e clinicamente imponente della progressione dal primo evento clinico alla CDMS. L'effetto

Tabella 3 Risultati di efficacia primaria degli studi BENEFIT e BENEFIT follow-up.

	Risultati anno 2 Fase controllata con placebo		Risultati anno 3 Follow-up in aperto		Risultati anno 5 Follow-up in aperto	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Trattamento immediato Betaferon 250 mcg n=292	Trattamento ritardato Betaferon 250 mcg n=176	Trattamento immediato Betaferon 250 mcg n=292	Trattamento ritardato Betaferon 250 mcg n=176
Numero di pazienti che hanno completato la fase di studio	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Variabili di efficacia primaria						
Tempo di sviluppo della CDMS						
Stime di Kaplan-Meier	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Riduzione del rischio	47% versus placebo		41% versus trattamento ritardato con Betaferon		37% versus trattamento ritardato con Betaferon	
Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test	HR = 0,53 [0,39; 0,73] p < 0,0001 Betaferon ha aumentato di 363 giorni il tempo di sviluppo della CDMS, dai 255 giorni del gruppo placebo ai 618 giorni del gruppo Betaferon (basato sul 25° percentile)		HR = 0,59 [0,42; 0,83] p = 0,0011		HR = 0,63 [0,48; 0,83] p = 0,0027	
Tempo di sviluppo della SM secondo McDonald						
Stime di Kaplan-Meier	69%	85%	Nessun endpoint primario		Nessun endpoint primario	
Riduzione del rischio	43% versus placebo					
Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test	HR = 0,57 [0,46; 0,71] p < 0,00001					
Tempo di sviluppo della progressione confermata sulla scala EDSS						
Stime di Kaplan-Meier	Nessun endpoint primario		16%	24%	25%	29%
Riduzione del rischio			40% versus trattamento ritardato con Betaferon HR = 0,60 [0,39; 0,92] p = 0,022		24% versus trattamento ritardato con Betaferon HR = 0,76 [0,52; 1,11] p=0,177	
Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test						

L'analisi dei sottogruppi secondo i fattori basali ha dimostrato un'efficacia sostanziale sulla progressione verso la CDMS in tutti i sottogruppi studiati. Il rischio di progressione verso la CDMS entro 2 anni è stato maggiore nei pazienti con manifestazioni monofocali e almeno 9 lesioni T2 o intensificazione con Gd alla RM cerebrale basale. Nei pazienti con manifestazioni multifocali, il rischio di CDMS era indipendente dai referti della RM basale, indicanti un alto rischio di CDMS a causa della disseminazione della malattia sulla base di dati clinici. Non esiste una definizione universalmente accettata per un paziente ad alto rischio, anche se un approccio più cauto è di accettare almeno 9 lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione con intensificazione con gadolinio (Gd) nella scansione di follow-up almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio. La terapia con Betaferon è stata ben accettata, come dimostrato dall'alta percentuale di completamento dello studio (93% nel gruppo trattato con Betaferon). Per aumentare la tollerabilità del Betaferon, la dose è stata titolata e all'inizio del trattamento sono stati somministrati farmaci antinfiammatori non steroidei. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha usato un autoiniettore per tutta la durata dello studio. Nella fase di follow-up in aperto, l'effetto del trattamento sulla scala CDMS è stato ancora evidente dopo 3 e 5 anni (Tabella 3), anche se la maggior parte dei pazienti del gruppo placebo è stata trattata con Betaferon almeno a iniziare dal secondo anno. La progressione sulla scala EDSS (aumento confermato di almeno un punto sulla scala EDSS in confronto al basale) è stata meno marcata nel gruppo di trattamento immediato (Tabella 3, effetto significativo dopo 3 anni, nessun effetto significativo dopo 5 anni). La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento non ha manifestato alcuna progressione della disabilità nel periodo di 5 anni. Per il trattamento "immediato" non sono state rilevate evidenze sicure di benefici per questo parametro di esito. Non è stato evidenziato beneficio, attribuibile al trattamento immediato con Betaferon, nella qualità della vita (misurato da FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index). **Sclerosi multipla recidivante remittente, sclerosi multipla secondaria progressiva e singolo evento demielinizante indicativo di sclerosi multipla:** In tutti gli studi sulla sclerosi multipla, Betaferon è risultato efficace nel ridurre l'attività della malattia (infiammazione acuta a livello del sistema nervoso centrale e alterazioni permanenti dei tessuti) secondo quanto osservato da imaging con risonanza magnetica. Il rapporto fra l'attività della malattia nella sclerosi multipla misurata da imaging con risonanza magnetica e l'esito clinico non è ancora del tutto chiaro. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** I livelli sierici di Betaferon sono stati rilevati in pazienti e volontari per mezzo di un saggio biologico non completamente specifico. Tra 1 e 8 ore dopo iniezione sottocutanea di 500 microgrammi (16,0 milioni di UI) di interferone beta-1b sono stati osservati livelli sierici massimi di circa 40 UI/ml. Da vari studi è stato possibile stimare che le velocità medie di "clearance" e le emivite delle fasi di eliminazione dal siero erano al massimo 30 ml·min⁻¹·kg⁻¹ e 5 ore, rispettivamente. L'iniezione del farmaco somministrato a giorni alterni non determina un incremento dei livelli sierici e la farmacocinetica non sembra variare durante la terapia. La biodisponibilità assoluta dell'interferone beta-1b somministrato sottocute era approssimativamente del 50%. **5.3 Dati preliminari di sicurezza.** Non sono stati condotti studi di tossicità acuta. Poiché i roditori non reagiscono all'interferone beta umano, studi con dosi ripetute sono stati effettuati su scimmie Rhesus. Sono stati osservati ipertermia transitoria, un innalzamento significativo dei linfociti ed un decremento significativo delle piastrine e dei neutrofili segmentati. Non sono stati condotti studi a lungo termine. Studi sulla riproduzione nelle scimmie Rhesus hanno evidenziato tossicità materna e un aumento delle percentuali di aborti, che danno luogo a mortalità prenatale. Non si sono riscontrate malformazioni negli animali sopravvissuti. Non sono state condotte sperimentazioni sulla fertilità. Non si è osservata alcuna influenza sul ciclo dell'estro nella scimmia. L'esperienza con altri interferoni indica un potenziale di compromissione della fertilità maschile e femminile. In uno studio singolo di genotossicità (test di Ames) non è stato osservato alcun effetto mutageno. Studi di carcinogenesi non sono stati condotti. Un test di trasformazione cellulare in vitro non ha fornito indicazioni di potenziale tumorigeno. **6. INFORMAZIONI FARMACOTECNICHE.** **6.1 Elenco degli eccipienti** - Flaconcino (con polvere per soluzione iniettabile): Albumina umana, Mannitolo - Solvente (soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)); Cloruro di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione del solvente fornito menzionato nel paragrafo 6.6. **6.3 Periodo**

imponente del trattamento è stato dimostrato anche dal ritardo della progressione verso la sclerosi multipla secondo i criteri di McDonald (Tabella 3).

di validità. 2 anni. Si raccomanda che il prodotto venga utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità del prodotto pronto per l'uso per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2-8°C. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flaconcino (con polvere per soluzione iniettabile): flaconcino trasparente da 3 ml (vetro tipo I) con tappo in gomma butilica (tipo I) e sigillo in alluminio e Solvente (con soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)): siringa preriempita da 2,25 ml (vetro tipo I) contenente 1,2 ml di solvente. **Confezioni:** - confezione da 5 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure - confezione da 15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure - confezione da 14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure - confezione da 12 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure - confezione bimestrale da 2x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol oppure - confezione trimestrale da 3x15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol oppure - confezione trimestrale da 2x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 3 adattatori per flaconcino con ago preinserito e 6 batuffoli imbevuti d'alcol per la pulizia della pelle e del flaconcino. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** • Ricostituzione: Per ricostituire il filoflazio di interferone beta-1b per l'iniezione, collegare l'adattatore per flaconcino con ago incorporato sul flaconcino. Collegare la siringa preriempita di solvente all'adattatore per flaconcino e iniettare 1,2 ml del solvente (cloruro di sodio in soluzione 5,4 mg/ml (0,54% p/v)) nel flaconcino di Betaferon. Disciogliere la polvere completamente senza agitare. Dopo la ricostituzione, aspirare 1,0 ml dal flaconcino nella siringa per la somministrazione di 250 microgrammi di Betaferon. Per la titolazione della dose all'inizio del trattamento, aspirare il volume corrispondente come descritto nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione. Prima dell'iniezione rimuovere il flaconcino con l'adattatore per flaconcino dalla siringa preriempita. Betaferon può anche essere somministrato con un autoiniettore idoneo. • Ispezione prima dell'uso: Controllare visivamente il prodotto ricostituito prima dell'uso. Il prodotto ricostituito è incolore fino a colore giallo chiaro e da leggermente opalescente a opalescente. Scartare il prodotto se contiene particelle in sospensione o se è di colore alterato. • Smaltimento: Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Bayer Schering Pharma AG - D-13342 Berlino - Germania. **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/95/003/005 - EU/1/95/003/006 - EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 - EU/1/95/003/009 - EU/1/95/003/010. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 30 novembre 1995. Data dell'ultimo rinnovo: 31 gennaio 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 03 Gennaio 2011. Classificazione ai fini della rimborsabilità e prezzo: CLASSE A - Nota 65 - Prezzo al pubblico Euro 1412,79 - Prezzo ex-factory Euro 856,01 Il prezzo indicato non comprende le riduzioni temporanee (determinazioni AIFA 2006-2007)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Rete psicologi, parlano i protagonisti

Impressioni e acquisizioni di un'esperienza da ripetere

Il progetto AISM "Rete Psicologi" è nato per censire gli psicologi operanti sul territorio nazionale nell'ambito della sclerosi multipla, per fornire una panoramica completa di quanto si può fare con le persone con SM, grazie a corsi di formazione, gruppi di lavoro e al congresso nazionale, attività nate per scambiare esperienze, conoscenze, tecniche e modalità di intervento. Scopo del corso era creare una griglia di procedure e di strumenti che possano portare a un'evoluzione più favorevole nel lavoro con i gruppi.



dott. Alessandro Matano

Psicologo-Psicoterapeuta
Unità di Diagnosi e Terapia Neuropsicologica
Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma;
Scuola di Specializzazione in
Neuropsicologia Università di Roma
"Sapienza"; Facoltà di Psicologia 1

Grazie alle iniziative portate avanti dal progetto abbiamo avuto l'opportunità di analizzare insieme molti dei temi (psicologici, medici, farmacologici, assistenziali) che, solo apparentemente diversi e non collegati, hanno invece spesso la necessità di essere coadiuvati dalla figura dello psicologo.

La sclerosi multipla è una malattia estremamente eterogenea nelle forme e nel decorso, investe problematiche di tipo medico specialistico (aspetto neurologico, fisiatrico, foniatrico, otorinico, pneumologico, ecc), di tipo assistenziale (p. es. infermieristico, fisioterapico, logopedico), di tipo sociale (per i diversi risvolti lavorativo, sociale, giuridico ecc.), psicologico (sia a livello di gestione emotiva che di accettazione della diagnosi, del

cambiamento corporeo, delle abitudini ecc) e neuropsicologico (per la frequente presenza di disturbi cognitivi e per la necessità del loro trattamento specifico). È una malattia che non coinvolge solamente chi ne è direttamente colpito, ma anche tutto l'ambiente familiare e sociale che ruota intorno alla persona con SM. In questo caso, sia pure da punti di vista diversi, le persone che gravitano intorno a una persona con SM, siano essi genitori, coniugi, figli, amici o colleghi di lavoro, possono sentirsi, pur nei loro diversi ruoli, partecipi del processo di malattia, della sua evoluzione, dell'aiuto che possono dare e acquisire consapevolezza di come anche tutto il loro mondo fisico ed emotivo cambi con la malattia.

Dal punto di vista della mia attività pro-

fessionale, la neuropsicologia e la riabilitazione neuropsicologica, ho riscontrato in buona parte dei colleghi una diffusa urgenza di conoscere meglio l'argomento, non solo in termini generali (quali sono i disturbi cognitivi più frequenti, se esiste e qual è la possibilità di riabilitarli), ma nello specifico della gestione delle problematiche "cliniche" che chi opera in questo campo a un livello elevato conosce bene, grazie anche all'ordinamento delle scuole di Specializzazione in neuropsicologia, che va ben oltre le competenze dello psicologo non specializzato o con specializzazione in psicoterapia. Il neuropsicologo infatti riveste un ruolo importante anche nell'interazione tra le altre sfaccettature che noi psicologi siamo abilitati a "trattare". Alla luce di ciò e per quella che è la mia esperienza, questo aspetto di diagnostica e riabilitazione neuropsicologica meriterebbe uno spazio molto più ampio, tale da fornire agli interessati strumenti specifici e un'ampia serie di esempi applicativi per la corretta e puntuale valutazione e gestione dei disturbi cognitivi presenti nella sclerosi multipla. **È**



Dott.ssa Rodolfi Giorgia
Psicologa e musicoterapeuta
Az. Osp. Circolo di Melegnano (MI)



Il gruppo nella SM

L'occasione del recente corso (giugno 2011), offertoci dal Progetto Rete Psicologi, pone in rilievo due obiettivi: la formazione, in campo psicologico, di persone dedicate a patologie croniche specifiche quali la sclerosi multipla, e la possibilità di un confronto diretto tra diverse esperienze, da considerarsi di per sé opportunità per apprendimenti nuovi e importanti. I contenuti emersi hanno costituito, infatti, per tutti noi, non solo dei modelli con i quali confrontarsi ma anche la possibilità di integrazione fra differenti approcci e realtà nei progetti di cura. In particolare il tema del corso riguardava la terapia di gruppo con persone con SM.

Uno dei contenuti più dibattuti è stato quello relativo al concetto di solidarietà inteso come atteggiamento caritatevole che induce ad accentuare le caratteristiche relative alla "diversità" tra la condizione di malato e quella di persona sana che "si prende cura", opportunamente sostituito da una nuova prospettiva nell'ottica della sussidiarietà, volta a ricreare una condizione paritaria di arricchimento vicendevole.

L'obiettivo fondamentale della terapia di gruppo non è quello di cercare di eliminare il "difetto", ma di integrare la malattia all'interno di una visione globale e unitaria della persona facendo leva sulle risorse disponibili. La soluzione sta, infatti, non nel cercare di "togliere un difetto", ma nell'"aggiungere", all'interno di una prospettiva integrata a livello intraindividuale e interindividuale.

Nell'assunzione condivisa che il gruppo rappresenta un microcosmo nel quale si attivano e prendono corpo, spontaneamente, fattori terapeutici che si autogenerano ed evolvono nella prospettiva di un clima emotivo legato alla vita stessa e alle modalità di funzionamento del gruppo, ciò che viene da chiedersi è: quale ruolo per il terapeuta? E quale gruppo per quel paziente?

Da qui l'importanza di rispondere a un bisogno del malato e non la necessità di "crearlo" nel senso, definito sopra, di solidarietà e di gratificazione che lo stesso terapeuta si trova a sperimentare quando "si sente utile". Nell'esperienza descritta da ognuno è emersa l'esigenza di mantenere un ruolo, all'interno del gruppo, che non interferisca sulla naturale evoluzione dinamica definita dalla ricerca, da parte dei membri, di uno spirito di gruppo volto alla coesione e derivante dalla necessità di protezione in un processo di interiorizzazione del gruppo.

Gli altri fattori terapeutici riguardano la rete di relazioni quali occasioni per apprendere nuove "prospettive di malattia" e per operare una trasformazione efficace delle emozioni all'insegna di un "contagio intersichico" affettivo e cognitivo per il superamento degli ostacoli che la condizione di malato propone quotidianamente. Tutto ciò nella direzione di un approccio creativo, non esclusivamente centrato sulla malattia, ma con l'obiettivo di creare le condizioni per fare emergere le risorse sulle quali investire come gruppo o individualmente. **é**

Il lavoro con i gruppi con persone con SM: esperienza formativa

Ho seguito fin dal primo focus group l'esperienza formativa "Rete Psicologi" e a ogni incontro ho portato a casa molte, diverse, idee, pensieri e sensazioni. Forse uno degli aspetti più significativi di questo percorso è stato l'incontro e il lavoro con i colleghi. Il gruppo è stato in primo luogo il gruppo formativo, il gruppo di incontro, ma forse anche il gruppo terapeutico che ha accolto il disagio e la difficoltà del fare lo psicologo in situazioni spesso di frontiera, non sempre con il riconoscimento necessario da parte di istituzioni e associazioni, facendo i conti con la precarietà del lavoro e con l'onere del farsi carico della sofferenza dei pazienti e delle loro famiglie. Mi ha colpito il grande bisogno di condividere che ci ha portato a parlare delle nostre esperienze anche durante la pausa caffè o a pranzo. E ho riflettuto sul fatto che la nostra formazione è in primo luogo sempre un'esperienza in prima persona di ciò che poi andremo a proporre ai nostri utenti, e anche questa volta con AISM è stato così: lavorando in un piccolo gruppo abbiamo cercato di elaborare alcuni strumenti che ci potessero guidare nel lavoro con le persone con SM e aiutare a risolvere quei problemi che rendono poco efficace il nostro lavoro sul campo. Pur nella grande eterogeneità delle esperienze di ciascuno, che spaziano dai gruppi psicoterapeutici al sostegno psicologico, agli interventi psico-educativi o ancora a sporadici interventi ai

Alessandra Tangiorgi

Psicologa e psicoterapeuta
Azienda Ospedaliero-
Universitaria Pisana



gruppi di auto aiuto, ci è sembrato di individuare nel gruppo uno strumento di lavoro importante per i pazienti e per le loro famiglie. Il senso di reciproco supporto con il quale abbiamo concluso la giornata è quello che vorremmo suscitare nelle persone con SM proponendo e incoraggiando la formazione di gruppi. Abbiamo anche condiviso il fatto che nei gruppi il nostro ruolo non deve essere né quello di un conduttore autoritario, né quello di un volontario come gli altri. È molto importante che ci sia riconosciuto il ruolo di esperto e competente facilitatore, tipico della professione di psicologo.

Ho avuto quindi modo di riflettere sul perché il gruppo di auto aiuto delle persone con SM, al quale spesso ho partecipato nella mia città per affrontare temi più squisitamente psicologici, si sia dissolto e dopo tanto lavorare sul gruppo mi è venuta voglia di provare a promuoverlo nuovamente: penso che il supporto reciproco e la condivisione fra chi deve affrontare situazioni di malattia simili sia fondamentale anche per ritrovare il senso alla vita. **È**

Mi occupo da molti anni del supporto psicologico ambulatoriale di persone con sclerosi multipla presso il Centro Sclerosi Multipla dell'Ospedale San Raffaele di Milano, su incarico di ACeSM (Associazione Amici Centro Sclerosi Multipla), da sempre sostenitrice dell'attività di ricerca e di assistenza del Centro.

All'inizio dubitavo che gli strumenti della psicologia fossero adeguati ad affrontare i problemi delle persone con questa complessa malattia. Ho cercato, quindi, di mettere da parte le regole terapeutiche "classiche", a volte eccessivamente teoriche, per osservare le condizioni e ascoltare i bisogni di chi chiedeva un aiuto psicologico.

Nella maggior parte dei casi i pazienti chiedono un sostegno individuale al momento della formulazione della diagnosi o in una fase critica della malattia e della vita; spesso la richiesta passa dall'individuo alla sua famiglia e il buon esito degli incontri dipende dalla qualità del clima emotivo che si instaura.

Lo stesso clima ha favorito le giornate dedicate ai corsi di formazione del Progetto Rete Psicologi, dove poter conoscere colleghi che condividono la stessa realtà e gli stessi obiettivi mi ha confermato l'attualità e la validità dell'approccio psicologico alla SM. L'aver organizzato in un progetto triennale su scala nazionale dei corsi rivolti agli psicologi, occasione piuttosto rara, ha permesso di ridefinire l'importanza del

Graziella Sirabian

Psicologa e psicoterapeuta
Centro Sclerosi Multipla
Ospedale San Raffaele, Milano

ruolo dello psicologo all'interno dell'equipe sanitaria. Spesso la psicologia si rassegna a un ruolo subalterno, che a questo punto deve essere superato.

L'approfondimento delle tematiche familiari e di coppia mi ha confermato l'utilità del coinvolgimento della famiglia nell'attività terapeutica. I recenti incontri, organizzati da AISM, per le coppie e per le famiglie in contesti extra-istituzionali rappresentano a mio avviso un'importante occasione di espressione di bisogni e di emozioni in un ambiente non convenzionale che potrebbe addirittura prevenire futuri maggiori disagi. Ritengo perciò utile ripetere queste esperienze allargandole sul territorio.

L'importanza dell'approccio interdisciplinare esce rafforzata dalle giornate genovesi (giugno 2011) e mi supporta nell'impegno, a volte faticoso, di organizzare la rete di professionalità al servizio del paziente. Di grande attualità si sono rilevati, infine, gli approfondimenti sugli aspetti sociali e giuridici della tutela del lavoratore disabile e dei suoi familiari. I pazienti confidano spesso allo psicologo tensioni sul luogo di lavoro o difficoltà di carattere amministrativo e burocratico: è nostro dovere saper orientare correttamente le loro domande. Questi argomenti meritano di essere approfonditi e discussi in altri incontri di confronto che permettano lo sviluppo e il coordinamento di nuove proposte. **È**

A tu per tu con l'assistente sociale

*Dall'ordine di categoria la necessità di rilanciare
il sostegno del territorio alle persone con disabilità.
Incontro con Cristina Lodi Giuseppe Gazzola*

“L'assistente sociale è una figura di collegamento, sempre e comunque, tra le risorse territoriali, umane, familiari ed economiche che devono stare intorno alla persona come a un vero e proprio centro”. Cristina Lodi, presidente dell'ordine degli assistenti sociali della Liguria, ha una visione nitida dell'identità e del ruolo che l'assistente sociale può giocare oggi. “Questa chiave di lettura – prosegue – vale a maggior ragione nel contesto dell'attuale ridefinizione dei confini dello stato sociale. L'assistente sociale è la figura professionale che meglio di tutte è in grado di mettere in rete le possibili risposte ai bisogni delle persone”.

Che valore può avere oggi la presenza organica dell'assistente sociale negli ospedali? “È essenziale per integrare il percorso ospedaliero di un utente e ciò che la persona vivrà nel momento del ritorno nel proprio territorio. Il momento cruciale è quello delle dimissioni: un buon lavoro dell'assistente sociale permette da una parte di velocizzarle e risparmiare preziosi costi di degenza utilizzabili per altre persone, dall'altra parte consente di strutturare dimissioni accettabili e non traumatiche anzitutto per la persona stessa”.

Che cosa intendi? “Risparmiare non può essere l'unico criterio di riferimento, anche se è importante. Piuttosto la persona convalescente deve poter tornare nel suo territorio e trovare pieno rispetto dei suoi diritti, servizi adeguati e risposte ai problemi di salute. In questo l'assistente sociale può svolgere un

ruolo importante, favorendo nella persona che deve essere dimessa una conoscenza reale dei servizi cui potrà avere accesso nel proprio territorio.

Ciò vale soprattutto per casi complessi come quelli delle persone con disabilità fisica o psichica, per gli anziani o per le persone con famiglie in difficoltà”.

In altre parole, l'assistente sociale deve fare in modo che la persona venga dimessa con un progetto preciso? “Bisogna costruire un progetto di reinserimento nel contesto territoriale attraverso un buon lavoro di rete. Se questo non accade e la persona non viene adeguatamente reinserita nella famiglia, in comunità alloggio piuttosto che in una struttura residenziale o semi-residenziale, presto o tardi torna in ospedale”.

E se i servizi nel territorio non esistono oppure sono insufficienti? “Questo è uno dei problemi più spinosi: per rispondere alla necessità di razionalizzare i costi ospedalieri bisogna avere a disposizione una rete di servizi efficiente, efficace e realmente presente. Oggi, purtroppo, è in corso una pesante riduzione delle spese sul settore sociale e sanitario, quindi i servizi faticano notevolmente a offrire le risposte dovute. Molte colleghie segnalano l'insufficienza delle varie strutture intermedie, sia di tipo riabilitativo che sociale, necessarie per consentire alla persona dimessa di recuperare il massimo di autonomia e funzionalità possibile”.

Bisogna insomma migliorare l'accompagnamento al ritorno fuori dall'Ospedale? “Le strutture territoriali leggere, anche se previste, sono poche e, quando esistono, risultano essere oberate. Resta quindi un nodo irrisolto: non è detto che un buon lavoro di ricognizione delle risorse disponibili e di progettazione del reinserimento territoriale della persona da parte dell'assistente sociale possa concludersi con un'effettiva dimissione. Spesso abbiamo persone che stanno più tempo del dovuto in ospedale, perdendo in autonomia e anche in salute. La stessa famiglia del paziente si ritrova appesantita e inizia a vagare alla ricerca di soluzioni presso servizi inadatti ad accogliere la vera domanda delle persone per esiguità dei numeri e mancanza di risorse. Mentre si risparmia sugli ospedali, bisognerebbe considerare i costi sociali di questa scelta. È vero che mantenere una persona in ospedale a lungo termine ha un costo insostenibile, ma alla stessa persona con una disabilità fisica, psichica o sensoriale bisogna offrire nel suo territorio servizi di riabilitazione e servizi che supportino le sue relazioni sociali”.

Mancanza di risorse vuol dire anche carenza di assistenti sociali che lavorano all'interno delle strutture ospedaliere? “Questa è un'altra criticità. Rispetto alla complessità delle strutture ospedaliere il numero di assistenti sociali che vi operano è troppo esiguo: spesso un solo assistente sociale o due devono occuparsi della dimissione di tutti i reparti. Ed è veramente difficile.



© tipsimages/cultura images

Ci sono piccoli comuni della provincia che, pur essendo lontani dal centro, hanno servizi capaci di supportare meglio una dimissione, di accompagnare la persona e sostenere meglio anche la famiglia

Anche perché a seconda del diverso reparto dimissioni, è previsto il coinvolgimento di strutture territoriali differenti. Il carico eccessivo di lavoro finisce per compromettere la possibilità da parte degli assistenti sociali di conoscere e coltivare rapporti adeguati con le molte strutture territoriali cui dovrebbero riferirsi”.

Qual è il panorama reale dell'assistenza domiciliare? “Ogni territorio ha la propria storia. Esistono territori che faticano di più perché hanno una maggiore densità di popolazione. Viceversa ci sono territori nei piccoli comuni della provincia che, pur essendo lontani dal centro, hanno servizi capaci di supportare meglio una dimissione, di accompagnare la persona e sostenere meglio anche la famiglia. In generale la contrazione drastica delle risorse a livello ospedaliero comporta la tendenza a dimissioni sempre più veloci e il conseguente aumento della domanda di assistenza domiciliare. I servizi del territorio vedono a loro volta diminuire le risorse, il personale, la capacità di intervenire con efficacia. La forte riduzione dei trasferimenti di risorse alle regioni sta colpendo duramente lo stato sociale e dunque, stando nel nostro ambito, l'assistenza domiciliare e le dimissioni protette”.

Come va affrontata questa situazione? “Bisogna avere una forte competenza sulle differenze presenti nei diversi territori e saper valorizzare le risorse di eccellenza pre-

senti magari solo in alcuni, senza perdere di vista la necessità ineludibile di razionalizzare le spese. Soprattutto riguardo alla costruzione e alla messa in rete di una profonda conoscenza dei diversi servizi nei vari territori l'assistente sociale ha oggi un compito importante”.

Che logica bisogna seguire in questo processo? “Bisogna rilanciare in termini eticamente più corretti il sostegno del territorio alle persone, per garantire a ciascuno una vita il più possibile normale. Magari sarà necessario trascorrere brevi periodi in ospedale, ma bisogna fare in modo che non diventi una situazione di eccessiva limitazione. È una sfida molto attuale. Come categoria noi assistenti sociali possiamo far valere questa sfida sui tavoli politici e strategici, aiutando a riattivare o rinforzare una rete territoriale importante”.

Parliamo della formazione degli assistenti sociali sulla disabilità: come può migliorare? “L'istituto della formazione continua è un'opportunità importante per gli assistenti sociali. Come ordine vorremmo creare una formazione che costituisca una risposta alle esigenze del territorio, da cui stanno arrivando stimoli importanti.

È la formazione che spinge e crea movimento di risorse, di conoscenze, di stimoli anche per chi ci sta accanto. Nella formazione si trova il vero motore per affrontare le situazioni di criticità delineate. Credo che la gran-

de capacità dell'assistente sociale debba essere la sua creatività professionale, la specifica attitudine professionale a ricollocare e riqualificare continuamente il patrimonio di conoscenze e competenze che ci si è costruito”.

Nell'ottica dell'integrazione di professionalità, che rapporto deve avere un assistente sociale con i medici di famiglia? “Sicuramente oggi la figura del medico di medicina generale è cambiata molto ed esiste un maggiore confronto nell'ottica delle équipe distrettuali multidisciplinari.

Cerchiamo di 'contaminarci' vicendevolmente, perché è ormai chiaro che nessun problema può essere risolto finché viene rimpallato tra professionisti diversi che non si parlano e non si connettono. Bisogna invece assumere insieme il problema della persona, trovando ognuno lo spazio per un intervento specifico e coordinato.

Uno strumento legislativo come l'istituzione dei distretti socio-sanitari ci viene in aiuto, anche se l'applicazione reale di questo impianto è un processo ancora in costruzione. L'attuale mancanza di risorse ci costringe, in un certo modo, a integrarci tutti insieme per raggiungere un obiettivo con il contributo di ciascuno”. **É**

Novità dal Congresso Scientifico FISM

L'appuntamento annuale con la ricerca fa il punto sui più importanti studi sulla sclerosi multipla

*Michela Ponzio e Giampaolo Brichetto**

Mercoledì e giovedì 25 e 26 maggio 2011 si è svolto a Roma il Congresso Scientifico annuale FISM dal titolo: "Ricerca Scientifica AISM: il ponte per una vita di qualità". L'incontro si è svolto durante la 3ª Giornata Mondiale della SM (25 maggio), in occasione della quale tutte le Associazioni SM, appartenenti a 65 differenti Paesi, hanno lanciato un forte appello a favore della ricerca, la vera risorsa per dare alle persone con SM la risposta che aspettano: un mondo libero dalla SM. Al Congresso della FISM è intervenuto il Ministro della Salute, Ferruccio Fazio, che ha ringraziato AISM e FISM per l'impegno profuso nella ricerca e soprattutto per il lavoro svolto nell'informazione sul tema della CCSVI.

Il Congresso Scientifico FISM è il principale incontro annuale di presentazione alla comunità scientifica dei progetti finanziati dalla Fondazione. Dopo il saluto delle autorità è stato presentato ufficialmente il protocollo **dello studio epidemiologico e multicentrico CoSMo**, finanziato e promosso dall'Associazione e dalla sua Fondazione, sulla prevalenza della CCSVI nella SM. Lo studio, attualmente il più importante sul tema della CCSVI, si sta svolgendo su un campione di 2000 soggetti (1.200 con SM, 400 controlli sani e 400 con altre malattie neurologiche) in 43 Centri Clinici in tutta Italia. Uno studio che darà i suoi risultati entro la fine dell'anno in corso.

I lavori sono proseguiti descrivendo i successi raggiunti da FISM sul tema "cellule

staminali". Sono intervenuti il Dr. Antonio Uccelli e il Dr. Gianvito Martino che hanno descritto lo stato dell'arte degli studi sulle cellule staminali adulte sia di tipo mesenchimali che neurali. Con le cellule staminali mesenchimali partirà entro la fine del 2011 uno studio clinico internazionale per sperimentare la loro efficacia nei pazienti con sclerosi multipla.

Come esempio di una carriera nella ricerca scientifica è stata presentata la Dott.ssa Carla Taveggia che, con i risultati della sua ricerca finanziata da FISM, ha dato un importante contributo allo **studio dei processi di formazione della mielina**, la guaina che protegge i neuroni che, con lo sviluppo della malattia, viene distrutta (La Marca R, Cerri F, Horiuchi K, Bachi A, Feltri ML, Wrabetz L, Blobel CP, Quattrini A, Salzer JL, Taveggia C. TACE (ADAM17) inhibits Schwann cell myelination. Nat Neurosci. 2011 Jun 12;14(7):857-65). In particolare la ricerca della Dott.ssa Taveggia è volta a identificare i meccanismi di base che regolano la formazione della guaina mielinica e il loro ruolo nella patogenesi di malattie demielinizanti poiché alterazioni nel grado di mielinizzazione possono avere conseguenze significative che vanno dalla perdita di conduzione dell'impulso nervoso fino alla morte neuronale e quindi portare a una invalidità permanente. A questo proposito è stato presentato anche il laboratorio Axo-Glial che sarà diretto dalla dottoressa, il primo finanziato dalla FISM, presso l'Istituto San Raffaele, interamente dedi-

cato allo studio dei processi di demielizzazione e remielizzazione, fondamentali nella patogenesi della SM.

Nel pomeriggio della prima giornata ci si è focalizzati sull'approccio a 360° del trattamento della SM, in cui riveste una particolare importanza la **ricerca riabilitativa**. A parlarne è stato soprattutto il Prof. Luigi Tesio dell'IRCCS Istituto Auxologico di Milano, che ha sottolineato l'importanza di introdurre nuove scale di valutazione della disabilità, capaci di 'catturare' la centralità della persona affetta da SM. Sono stati illustrati i risultati dei progetti di neurofisiologia e di neuroimaging finanziati da FISM. La Dott.ssa Leocani ha illustrato uno studio in cui, mediante i potenziali evocati motori, è stata mappata la rappresentazione corticale motoria per correlare i dati neurofisiologici con i dati clinici ed individuare eventuali **parametri prognostici di recupero funzionale** a seguito di una prima ricaduta motoria in pazienti con SM. Lo studio illustrato dal Prof. Quartarone sulla fatica durante l'esecuzione di una sequenza motoria ha utilizzato un'approccio combinato comportamentale e neurofisiologico tramite stimolazione magnetica transcranica (TMS) per definire i **meccanismi alla base del fenomeno della fatica primaria** nella SM. Tra i lavori di neuro imaging presentati, interessanti i risultati dello studio della Prof.ssa Pantano sull'**attività cerebrale indagata tramite fMRI durante l'esecuzione di un compito motorio** in pazienti con SM in fase stabile di malattia. Infine sono stati illu-

I nuovi dati della ricerca genetica confermano che l'aspetto immunitario è il principale fattore di rischio per la SM oltre ai "fattori ambientali"



© tipsimages/ojo images

strati dal Prof. Rossini i risultati preliminari sull'analisi con MRI di alcune zone dell'encefalo che sembrano essere associate allo sviluppo della fatica primaria, in particolare analizzando i volumi del talamo sinistro e destro e gli spessori corticali dell'area sensorio motoria primaria sinistra e destra.

Interessanti sono stati i lavori di riabilitazione presentati dal Dr. Brichetto sulla **riabilitazione motoria** e della Dott.ssa Lopes su quella dei **disturbi urinari**. Sulla riabilitazione motoria, dopo un'introduzione sui main topics sulla ricerca riabilitativa AISM – misure di outcome; utilizzo di nuove tecnologie; correlato funzionale anatomico dell'efficacia riabilitativa – è stato descritto un lavoro sull'utilizzo della pedana balance board Wii nei disturbi dell'equilibrio. È stato poi presentato uno studio sull'efficacia dei trattamenti dei disturbi urinari nella SM sia in quadri con ritenzione che con incontinenza.

La sessione è stata chiusa dalla Dott.ssa Alessandra Solari, che ha presentato i suoi studi correnti e futuri volti all'identificazione e all'utilizzo di **strumenti per una partecipazione consapevole delle persone con SM alla scelta dei trattamenti**.

La seconda giornata del convegno era incentrata su due temi principali: la conoscenza delle cause della malattia e la cura delle forme progressive. Le cause della malattia sono state trattate sia attraverso progetti rivolti allo **studio di fattori eziologici ereditabili** che non ereditabili, oltre che progetti di neuroimmunologia e sui biomar-

catori. Tra gli studi sui fattori eziologici ereditabili, molti studi di genetica hanno indagato il quadro della predisposizione genetica della sclerosi multipla, comprendendo quali geni sono coinvolti nella malattia. Dalle relazioni del Prof. Stephen Sawcer (Cambridge) e del Prof. Francesco Cucca (Cagliari), i nuovi dati della ricerca genetica confermano che **l'aspetto immunitario** è il principale fattore di rischio per la SM oltre ai "fattori ambientali". Il Prof. Cucca sta inoltre studiando le funzioni dei geni identificati: in questo modo l'obiettivo della ricerca genetica è quello di aprire le porte a nuovi target terapeutici.

Tra i fattori non ereditabili sono stati proposti studi che analizzano il coinvolgimento del **virus di Epstein Barr** nella eziopatogenesi della SM. Il Dr. Salvetti con il suo studio ha confermato la presenza di cellule infettate dal virus nel sistema nervoso centrale dei pazienti e ha osservato che i sottotipi di virus che infettano i pazienti potrebbero essere diversi da quelli che infettano il resto della popolazione. Il Dr. Di Luca ha presentato invece un lavoro volto a indagare il ruolo dell'immunità innata nel contesto della SM, attraverso lo studio dell'attività antivirale delle cellule NK nei confronti dell'infezione con herpes virus.

Ultimo tema affrontato è stato quello di una migliore comprensione delle **forme progressive** e, di conseguenza, del loro trattamento. Si tratta di una sfida che non si può vincere da soli, ed è per questo che AISM, insieme alle altre Associazioni internazionali, partecipa alla definizione di un consorzio internazionale sulle forme progressive. Inoltre AISM, con l'Associazione inglese, promuoverà la creazione di un istituto virtuale di eccellenza per la ricerca europea per favorire la nascita di piattaforme svolte allo sviluppo di terapie per queste forme croniche ancora non trattate. Il progetto sarà possibile anche grazie alla partecipazione di questo network europeo a bandi internazionali di ricerca. L'obiettivo che si propone AISM è quello di accelerare lo sviluppo di nuovi approcci e nuove terapie. Di rilevanza in questo senso, un progetto finanziato da FISM che prevede di riposizionare nuovi farmaci ("repurposing") che hanno già dato prova di efficacia e sicurezza per un'altra malattia e sperimentarli su persone con SM. Si tratta di un innovativo indirizzo di ricerca seguito, unico caso al mondo, in Italia, nel Centro Neurologico per le Terapie Sperimentali (Centers) di Roma, finanziato dalla FISM, e seguito dal Prof. Marco Salvetti dell'Ospedale S. Andrea Università "La Sapienza" di Roma. **É**

*** gli autori:**

Michela Ponzio (area ricerca scientifica)

Giampaolo Brichetto (Fisiatra - Servizio di Riabilitazione AISM Liguria)

Lo studio CoSMo: la più ampia ricerca sulla CCSVI

2.000 soggetti in cieco per offrire alle persone con SM
la miglior risposta possibile

Giuseppe Gazzola

“ Se studiare la CCSVI è uno sforzo clinico o di ricerca utile per qualche parte della popolazione con SM, arriveremo a riconoscerne l'importanza. Se la CCSVI non fosse associata alla SM, uno studio efficiente e che fornisca una risposta definitiva ci permetterà di reindirizzare le nostre preziose risorse verso attività di ricerca che più probabilmente faranno avanzare la comprensione e il trattamento di questa malattia». In questa articolata e insieme lapidaria posizione espressa da RJ Fox e A. Rae Grant (Neurology, April 13, 2011, editoriale) sta il frame globale, la cornice più efficace per inquadrare e leggere correttamente la ricerca scientifica in atto sulla possibile correlazione della CCSVI nella SM. La questione della presenza e del ruolo delle anomalie del circolo venoso cerebrale nelle persone con SM è esplosa alla fine del 2009 (vedi SMéquipe 1/2010), in seguito alla pubblicazione di uno studio del professore ferrarese Paolo Zamboni (Journal of Vascular Surgery, 2009).

Condotto su 65 persone, lo studio ha focalizzato da subito l'attenzione della comunità scientifica internazionale e, soprattutto, ha generato una grande attesa da parte delle persone con SM in tutto il mondo. Zamboni suggeriva che la CCSVI potesse avere un ruolo causale nell'insorgenza della SM e avanzava l'ipotesi che il problema potesse essere

rimosso con un semplice intervento di angioplastica dilatatoria delle vene occluse a causa della CCSVI. In realtà l'ipotesi di un'influenza di alterazioni venose nella patogenesi della SM era già stata avanzata nel 1981, venticinque anni prima di Zamboni, in uno studio di Allen intitolato: “The pathology of multiple sclerosis: fact, fiction and hypothesis”. Ma l'ipotesi è rimasta marginale sino a che Zamboni ha pubblicato il dato che rivelava la presenza di malformazioni venose nel 100% delle persone con SM da lui studiate.

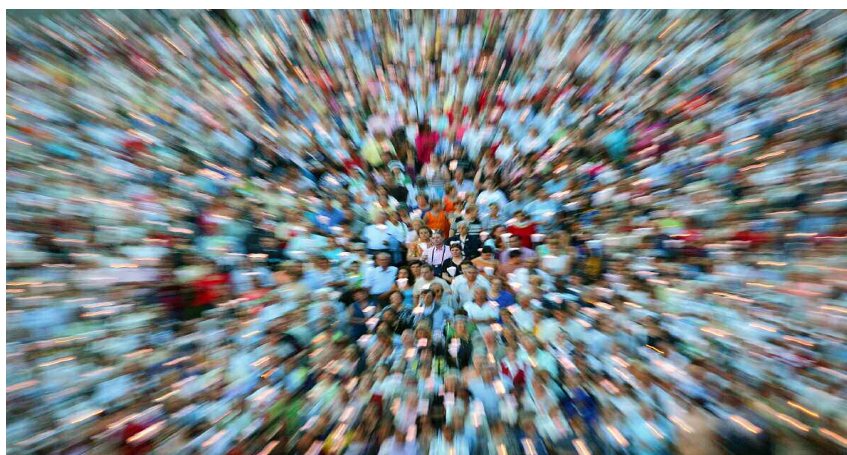
Da questo esito persino clamoroso è nata nell'intera comunità scientifica internazionale la necessità di studiare da vicino la CCSVI. Dal 2009 a oggi infatti, si sono moltiplicati gli studi pubblicati su autorevoli riviste scientifiche (vedi Inserto allegato a SMéquipe 2/2010, consultabile su [www.aism.it/ricerca scientifica]). Studi che, però, giungono a conclusioni diametralmente opposte. Ci sono diverse ricerche 'favorevoli' all'ipotesi della correlazione CCSVI-SM.

Ma sono stati pubblicati anche altri studi che non confermano per nulla la teoria del professor Zamboni. Tra questi ultimi, un titolo emblematico: «Perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS (Mayer et al., Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, feb 2011). Secondo gli autori di questo studio, la CCSVI sarebbe come un delitto perfetto,

perché la loro indagine non ha trovato traccia alcuna della sua presenza nelle persone con SM: su 20 persone con SM e 20 controlli sani studiati, l'unico a soddisfare pienamente i criteri della CCSVI è un soggetto sano. Ecco il punto, allora: molti degli studi sinora pubblicati riguardano numeri piuttosto ridotti di persone. Per arrivare a risposte definitive sul possibile rapporto tra CCSVI e SM serviva dunque uno studio epidemiologico effettuato con il massimo rigore scientifico su un campione di popolazione molto ampio. È quello che l'AIMS ha cercato e voluto sin dal primo momento: basti pensare che già a gennaio 2010 – lo studio di Zamboni è stato pubblicato nel dicembre 2009 – l'Associazione aveva riunito a Milano un panel di esperti per valutare le ipotesi sulla CCSVI nella SM. Basandosi su questa necessità scientifica l'AIMS, con la sua Fondazione FISM, volendo produrre la migliore risposta possibile per le persone con SM in tutto il mondo, ha promosso lo studio CoSMo: è la più ampia ricerca osservazionale e multicentrica sinora realizzata in questo ambito e studierà in cieco 2.000 soggetti.

Andando oltre la stessa ipotesi della CCSVI, CoSMo si impegna in una valutazione globale della funzionalità venosa cerebrospinale nelle persone con SM, in soggetti con altre patologie neurodegenerative e in controlli sani. A sostegno di

Per risposte definitive sul rapporto tra CCSVI e SM serve uno studio epidemiologico di massimo rigore scientifico su un campione di popolazione molto ampio. È quello che AISM ha cercato e voluto da subito



© tipsimages/photostop

questo approccio AISM due importanti conferme. La prima è arrivata il 22 marzo 2011 dal Ministero della Salute, il quale ha affermato che non è ancora dimostrata la correlazione epidemiologica tra SM e CCSVI e per questo eventuali interventi di rimozione delle stenosi venose «vanno effettuati solo all'interno di studi clinici controllati, randomizzati e approvati dai comitati etici». Lo scorso aprile, infine, è intervenuta la European Federation of Neurology Societies, che rimanda allo studio FISM come lo strumento che «aumenterà notevolmente le nostre conoscenze scientifiche circa la correlazione tra CCSVI e SM».

Sottoscritto da ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), EFNS (European Federation of Neurological Societies) e ENS (European Neurological Society) il documento è consultabile su [www.aism.it].

**L'ITER dello studio AISM-FISM:
il punto**

La ricerca epidemiologica avviata da AISM-FISM prevede di studiare il circolo venoso intra ed extra cranico e le sue anomalie attraverso l'esecuzione e la registrazione di rigorosi esami con ecodoppler ed è entrato nella fase operativa, con l'esecuzione effettiva dei primi esami, il 30 dicembre 2010 presso la Clinica Neurologica dell'Ospedale San Martino di Genova.

A fine giugno 2011 erano 43 i Centri clinici iscritti allo studio: di questi 26 sono già operativi e, sinora, hanno eseguito 170 esami sonologici.

È inoltre prevista un'analisi statistica ad interim a cura di un Comitato indipendente. Tutti i soggetti reclutati vengono esaminati secondo il protocollo sonologico di base dello studio. In alcuni Centri, inoltre, viene eseguita un'ulteriore analisi, prevista dal protocollo avanzato per valutare ulteriori parametri dell'emodinamica venosa. Prima di arrivare a questo punto, lo studio ha avuto due lunghe fasi preparatorie. La più importante ha riguardato la formazione dei sonologi incaricati di eseguire gli esami. Essendo quello con il doppler un esame 'operatore - dipendente', è stato necessario da parte del steering committee dello studio disegnare un rigoroso protocollo sulle sue modalità di esecuzione, e, in seconda battuta, un forte impegno per formare e certificare sonologi in grado di eseguire l'esame secondo le precise modalità individuate (vedi box). La seconda fase preparatoria è stata dedicata al reclutamento dei soggetti da osservare. Lo studio prevede infatti che vengano studiate 1.200 persone con SM, 400 persone con altre patologie neurodegenerative e 400 controlli sani. Ogni 100 persone studiate, 60 sono soggetti con SM, di cui 30 con SM recidivante remittente, 15 con SM secondaria-

Come viene diagnosticata la CCSVI

Il Ministero della Salute, con la circolare pubblicata il 22 marzo 2011, ha ritenuto necessario chiarire che «la CCSVI non può attualmente essere riconosciuta come entità nosologica». Dunque, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, non è ancora assodato che la CCSVI sia da considerare una malattia. Mettendo tra parentesi questa considerazione pur fondamentale, per diagnosticare la CCSVI bisogna verificare la presenza nei soggetti indagati di almeno due tra cinque criteri indicati dal professor Zamboni. I cinque criteri riguardano (1) la presenza di reflusso venoso nella giugulare interna (IIVs) vertebrale (VVs); (2) la presenza di reflusso nelle vene cerebrali profonde; (3) malformazioni anatomiche (stenosi) e assenza di flusso nella vena giugulare destra; (4) malformazioni anatomiche (stenosi) e assenza di flusso nella vena giugulare sinistra (IIVs e/o VVs); (5) controllo posturale da seduto e da sdraiato.

Formazione e certificazione dei sonologi nello studio CoSMo

Per garantire efficacia, riproducibilità e comparabilità degli esami sonologici, AISM ha cooperato con le due principali società neurosonologiche italiane, SINSEC e SINV. Insieme ai due presidenti delle società, dottor Massimo Del Sette e dottor Giovanni Malferrari sono stati messi a punto i criteri per certificare l'idoneità dei sonologi a partecipare allo studio CoSMo. Uno dei requisiti richiesti è una documentata esperienza in esami diagnostici in ambito neurosonologico extracranico e transcranico da almeno due anni (oltre 500 esami/anno). Oltre a ciò è stato necessario completare un percorso di formazione personalizzata, superando una prova pratica finale.

mente progressiva, 10 con una diagnosi di CIS (Sindrome Clinicamente Isolata) e 5 con SM primariamente progressiva. Il 20% dei soggetti studiati sono controlli sani e il restante 20% è composto da soggetti con altre patologie neurodegenerative, sia infiammatorie che non infiammatorie. I soggetti con SM reclutati vengono sottoposti preventivamente a esame clinico neurologico standard e valutati tramite la scala di disabilità di Kurtzke (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Come spiega il professor Gianluigi Mancardi, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica - Università di Genova, principal investigator di CoSMo insieme al Prof.

Giancarlo Comi del Dipartimento di Neurologia e Istituto di Neurologia Sperimentale (INSPE) - Università Vita-Salute Ospedale San Raffaele, «lo studio AISM - FISM ha molti punti di forza che garantiscono l'esito di certezza». Prima di tutto questo è il più ampio studio sinora realizzato in questo ambito. «Inoltre – prosegue Mancardi – si tratta di uno studio multicentrico, che viene svolto in cieco: l'operatore che esegue l'esame non sa e non può sapere che tipo di soggetto si trova a indagare».

L'esame viene registrato e inviato a una banca dati centralizzata (sistema Black Box Lynkverse®), attraverso cui viene assegnato in modo randomizzato alla lettura di tre esperti centrali, il dottor Massimo Del Sette di La Spezia, Presidente SINSEC (Società Italiana Neurosonologia ed Emodinamica cerebrale), il dottor Giovanni Malferrari di Reggio Emilia, Presidente SINV (Società Italiana Interdisciplinare Neurovascolare) e il Professor Erwin Stolz di Giessen, in Germania, uno dei massimi esperti europei sull'emodinamica venosa cerebrale. L'esito del singolo esame viene ritenuto definitivo solo quando ci sia un accordo tra il lettore centrale, che a maggior ragione valuta in cieco, e quello locale. In caso di disaccordo tra esaminatore locale e lettore centrale, occorre che si verifichi un accordo definitivo tra due lettori centrali.

Conclusioni

Lo studio CoSMo, sul quale AISM sta investendo oltre un milione di euro, giungerà ai propri esiti entro la fine del 2011. Secondo il dottor Massimo Del Sette, «i primi mesi di operatività, ci hanno lasciato due eredità importanti.

Da una parte stiamo sperimentando come la rigorosità del protocollo renda l'esame estremamente impegnativo per gli operatori coinvolti, dato che richiede circa un'ora e mezzo di tempo per essere concluso. Insieme abbiamo verificato come la cecità dello studio possa essere effettivamente mantenuta.

Sono due garanzie per la validità degli esiti finali». A prescindere dai risultati che confermeranno o smentiranno definitivamente la correlazione CCSVI-SM, il dottor Giovanni Malferrari evidenzia come «un grande obiettivo è già stato raggiunto dal lavoro svolto da AISM: un'opera culturale, di informazione e di formazione su larga scala di sonologi esperti nell'indagine dell'emodinamica venosa intra ed extra cranica in soggetti con malattie neurodegenerative. Da qui in avanti in molti Centri disseminati in tutta Italia sarà possibile per ogni persona attingere a una nuova eccellenza di indagine neurosonologica» **é**



© tipsimages/imagesource

Bibliografia

- **Safety profile of endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis.** Petrov I, Grodzinski L, Kaninski G, Iliev N, Iloska M, Radev A. *J Endovasc Ther.* 2011 Jun;18(3):314-23.
- **Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS.** Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, Elfadil M, Yeh AE, Reuther J, Brooks C, Hunt K, Andrews M, Carl E, Dwyer MG, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B. *Neurology.* 2011 Jul 12;77(2):138-44. Epub 2011 Apr 13.
- **Value of MR venography for detection of internal jugular vein anomalies in multiple sclerosis: a pilot longitudinal study.** Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer MG, Schirda C, Malagoni AM, Marr K, Kennedy C, Bartolomei I, Magnano C, Salvi F, Weinstock-Guttman B, Zamboni P. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 May;32(5):938-46. Epub 2011 Apr 7.
- **Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report.** Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Schirda CV, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Magnano C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. *BMC Med.* 2011 Mar 7;9:22.
- **Chronic cerebrospinal vascular insufficiency is not associated with HLA DRB1*1501 status in multiple sclerosis patients.** Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Cutter G, Tamaño-Blanco M, Marr K, Badgett D, Carl E, Elfadil M, Kennedy C, Benedict RH, Ramanathan M. *PLoS One.* 2011 Feb 14;6(2):e16802.
- **The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS.** Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, Ziemann U. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Apr;82(4):436-40. Epub 2011 Feb 4.
- **No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset.** Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. *Ann Neurol.* 2011 Jan;69(1):90-9. doi: 10.1002/ana.22228.
- **Intracranial venous pressure is normal in patients with multiple sclerosis.** Meyer-Schwickerath R, Haug C, Hacker A, Fink F, Seidel D, Hartung HP, Haupts MR. *Mult Scler.* 2011 May;17(5):637-8. Epub 2011 Jan 12.
- **Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe?** Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J, Latacz P, Sedlak L, Tochowicz M. *Phlebology.* 2010 Dec;25(6):286-95.
- **The controversy of CCSVI and iron in multiple sclerosis: is ferritin the key?** van Rensburg SJ, van Toorn R. *Neurology.* 2010 Nov 2;75(18):1581-2.
- **Normal CSF ferritin levels in MS suggest against etiologic role of chronic venous insufficiency.** Worthington V, Killestein J, Eikelenboom MJ, Teunissen CE, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Petzold A. *Neurology.* 2010 Nov 2;75(18):1617-22.
- **No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis.** Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. *Ann Neurol.* 2010 Aug;68(2):173-83.
- **Custom CGH array profiling of copy number variations (CNVs) on chromosome 6p21.32 (HLA locus) in patients with venous malformations associated with multiple sclerosis.** Ferlini A, Bovolenta M, Neri M, Gualandi F, Balboni A, Yuryev A, Salvi F, Gemmati D, Liboni A, Zamboni P. *BMC Med Genet.* 2010 Apr 28;11:64.
- **Chronic cerebro-spinal venous insufficiency: report of transcranial magnetic stimulation follow-up study in a patient with multiple sclerosis.** Plasmati R, Pastorelli F, Fini N, Salvi F, Galeotti R, Zamboni P. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):189-92.
- **Hemodynamic patterns of chronic cerebro-spinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course.** Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, Salvato E, Alcanterini M, Menegatti E, Mascacchi M, Zamboni P. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):183-8.
- **Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study.** Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, Zamboni P. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):176-82.
- **Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study.** Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, Heininen-Brown M, Magnano C, Malagoni AM, Wack DS, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Hussein S, Poloni G, Bartolomei I, Salvi F, Zamboni P. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):158-75.
- **CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study.** Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Ramanathan M, Zivadinov R. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):140-8.
- **Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls.** Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Magnano C, Malagoni AM, Kennedy C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):127-39.
- **The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis.** Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni AM, Bartolomei I, Zuolo M, Galeotti R, Salvi F, Zamboni P. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):121-6.
- **Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis.** Al-Omari MH, Rousan LA. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):115-20.
- **Embryological background of truncular venous malformation in the extracranial venous pathways as the cause of chronic cerebrospinal venous insufficiency.** Lee AB, Laredo J, Neville R. *Int Angiol.* 2010 Apr;29(2):95-108.
- **The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics.** Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. *Funct Neurol.* 2009 Jul-Sep;24(3):133-8.
- **A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency.** Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Ganesini S, Bartolomei I, Mascoli F, Salvi F. *J Vasc Surg.* 2009 Dec;50(6):1348-58.e1-3.
- **Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis.** Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Apr;80(4):392-9.
- **Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity.** Ann Neurol. 2011 Jul;70(1):52-9. Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M, Marziali S, Spinelli A, Motta C, Garaci FG, Bernardi G, Simonetti G.
- **Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis.** Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, Wadhi A, Awdeh H, Muallem N, Raad R, Al-Kutoubi A. *Mult Scler.* 2010 Nov;16(11):1341-8.
- **No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study.** Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Apr;82(4):429-35.
- **Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study.** Sundström P, Wählin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. *Ann Neurol.* 2010 Aug;68(2):255-9.



* Ogni persona ha le proprie esigenze

**Rebif**[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

Pazienti diversi. Esigenze diverse.

Merck Serono

Merck Serono is a
division of Merck

MERCK

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Rebif® 44 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile in cartuccia. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni cartuccia preimpilata contiene 132 microgrammi (36 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 ml di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/ml. * Milioni di Unità Internazionali, misurati con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di IFN beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531). ** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante. Eccipienti: 7,5 mg di alcool benzilico. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile in cartuccia. Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolalità da 250 a 450 mOsm/l. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Rebif® è indicato nel trattamento della sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1). Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Il trattamento dovrà essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia. La posologia consigliata di Rebif® è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, sempre tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico. Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif®, la dose va aumentata gradualmente, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse. La confezione iniziale di Rebif® corrisponde alla dose necessaria al paziente per il primo mese di trattamento. **Modo di somministrazione** Rebif® soluzione iniettabile in cartuccia multidoso è indicato per l'uso multidose e va usato solo con il dispositivo autoiniettore RebiSmart, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni fornite nel foglio illustrativo e nel manuale d'istruzioni fornito assieme al dispositivo autoiniettore RebiSmart. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif®. Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif® non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif®, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine sarà presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente. **Uso pediatrico** Non sono stati condotti studi clinici o di farmacocinetica su bambini o adolescenti. Tuttavia i pochi dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza del medicinale in adolescenti fra 12 e 16 anni di età, che ricevono Rebif® 22 microgrammi tre volte alla settimana per iniezione sottocutanea, è simile a quello osservato in pazienti adulti. Le informazioni sull'uso di Rebif® in bambini al di sotto dei 12 anni di età sono molto limitate e perciò Rebif® non deve essere usato in questa popolazione. **4.3 Controindicazioni** • Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6). • Imperscrivibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. • Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento. Rebif® deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare a quelli con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif® devono essere avvisati di riferire immediatamente al loro medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif® e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif® deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Rebif® deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di epilessia, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, scompenso cardiaco congestizio o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci. Sono stati descritti casi di necrosi sul sito di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif® (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi sul sito di iniezione i pazienti devono essere informati: • di usare tecniche di iniezione asettiche, • di variare il sito di iniezione ad ogni dose. Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni nel sito di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione dal sito di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il proprio medico prima di continuare le iniezioni di Rebif®. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif® deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa. In studi clinici con Rebif® aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-amino transferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche alti più di 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif® deve essere presa in

considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif® deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif® deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8). Rebif®, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi (vedere paragrafo 4.8), tra cui l'insufficienza epatica acuta. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio. All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif® 44 microgrammi che con Rebif® 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con la sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif® e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif® 44 microgrammi. I pazienti in trattamento con Rebif® possono occasionalmente sviluppare alterazioni alla tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori sono normali al basale, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8). Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con grave insufficienza renale ed epatica e a pazienti con grave mielosoppressione. Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif® 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (Beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif® ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico rivaluterà il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif®. L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti. Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif® non è stato sperimentato su pazienti con sclerosi multipla progressiva primaria e non deve essere usato su questi pazienti. Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 ml. Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi di interazione con interferone beta-1a nell'uomo. È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif® in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi. Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif® con corticosteroidi o con l'ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif® e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni. **4.6 Gravidanza e allattamento** Sull'uso di Rebif® in gravidanza, sono disponibili informazioni limitate. I dati disponibili indicano che si potrebbe verificare un aumento del rischio di aborto spontaneo. Pertanto l'inizio del trattamento in gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive. Le pazienti in trattamento con Rebif® che iniziano una gravidanza o che hanno desiderio di avere figli devono essere informate sui rischi potenziali e sulla possibilità di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti che, prima dell'inizio del trattamento, presentano un elevato tasso di ricadute, deve essere valutata, in caso di gravidanza, la decisione di interrompere il trattamento con Rebif®, rischiando una grave ricaduta o di proseguire il trattamento con Rebif®, aumentando il rischio di aborto spontaneo. Non è noto se Rebif® venga escreto nel latte materno. Tenuto conto del potenziale rischio di gravi effetti collaterali nei lattanti, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Rebif®. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). **4.8 Effetti indesiderati** La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif® è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif® il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni nel sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria (WBC). La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif® può essere temporaneamente ridotta o sospesa. Le reazioni avverse riportate di seguito sono classificate in base alla loro frequenza:

Molto comuni	≥1/10
Comuni	≥1/100 – <1/10
Non comuni	≥1/1.000 – <1/100
Rare	≥1/10.000 – <1/1.000
Molto rare	<1/10.000
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. I dati sono stati estrapolati dai diversi studi clinici nella sclerosi multipla (placebo = 824 pazienti; Rebif® 22 microgrammi tre volte alla settimana = 398 pazienti; Rebif® 44 microgrammi tre volte alla settimana = 727 pazienti) e mostrano la frequenza delle reazioni avverse osservate a 6 mesi (in eccesso rispetto al gruppo trattato con placebo). Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla loro frequenza e al sistema di classificazione organi MedDRA.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Non nota*
Infezioni e infestazioni			Ascesso al sito di iniezione	Infezioni al sito di iniezione, inclusa la comparsa di cellulite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Purpura trombotica trombocitopenica/Sindrome emolitica uremica
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche
Patologie endocrine			Disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo	
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia		Tentativo di suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Epilessia, sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla
Patologie dell'occhio				Disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone e ostruzione dell'arteria o vena retinica)
Patologie vascolari				Eventi tromboembolici Dispnea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea		
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, epatiti con o senza ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash, rash eritematoso, rash maculopapulare		Angioedema, orticaria, eritema multiforme, reazioni cutanee simil-eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale	Dolore al sito di iniezione, astenia, brividi, febbre	Necrosi al sito di iniezione, nodulo al sito di iniezione	
Esami diagnostici	Aumento asintomatico delle transaminasi	Rialzo delle transaminasi di grado severo		

* Reazioni avverse rilevate durante la fase post-marketing (frequenza non nota) L'interferone beta può causare danni epatici gravi. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. La maggior parte dei casi di danno epatico grave si manifesta durante i

primi sei mesi di trattamento. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio. Il trattamento con Rebif® deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o di altri sintomi clinici di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, vertigini, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta. **4.9 Sovradosaggio** In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07. Gli interferoni (IFNs) sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif® (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale. L'esatto meccanismo di azione del Rebif® nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio. La sicurezza e l'efficacia di Rebif® sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla di tipo recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni IU), somministrati per via sottocutanea 3 volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif® 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif® 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif® 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif® 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif® 22 o 44 microgrammi per 2 anni. In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif® non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif® 22 microgrammi e Rebif® 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela. Rebif® non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primaria progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questo gruppo di pazienti. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. L'emivita iniziale è dell'ordine di minuti e quella terminale è di molte ore, per la possibile presenza di un comparto profondo. Quando somministrato per via sottocutanea o intramuscolare, i livelli sierici di interferone beta rimangono bassi, ma sono ancora misurabili fino a 12-24 ore dopo la somministrazione. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif® sono equivalenti. Dopo una singola dose di 60 microgrammi, la massima concentrazione plasmatica, misurata con saggio immunologico, è compresa tra 6 e 10 U/ml, raggiunta in un tempo medio di circa 3 ore dopo la somministrazione. Dopo la somministrazione sottocutanea di dosi uguali ripetute ogni 48 ore per 4 volte, si osserva un modesto fenomeno di accumulo (circa 2,5 x AUC). Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif®. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e neopterin aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanea producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza. L'interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif®. È stato condotto uno studio di tossicità embrio-fetale nelle scimmie che ha mostrato l'assenza di effetti sulla riproduzione. Sulla base di osservazioni con altri interferoni alfa e beta non si può escludere un aumentato rischio di aborto. Non sono attualmente disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile. **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Mannitolo Polossamerone 188 L-metionina Alcool benzilico Sodio acetato Acido acetico per regolazione del pH Sodio idrossido per regolazione del pH Acqua per preparazioni iniettabili **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo autoiniettore RebiSmart contenente una cartuccia preriempita di Rebif® va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif® in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif® deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghiera (in alluminio e gomma alobutolica), contenenti 1,5 ml di soluzione iniettabile. Confezione da 4 cartucce. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** La soluzione iniettabile in cartuccia pre-riempita è pronta per l'uso con il dispositivo autoiniettore RebiSmart. Per la conservazione del dispositivo autoiniettore con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. Per uso multidoso. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall Londra E14 9TP Gran Bretagna. **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/98/063/009. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 4 Maggio 1998. Data del primo rinnovo: 4 Maggio 2003. Data dell'ultimo rinnovo: 4 Maggio 2008. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 08/2010.

CLASSE A RR Nota 65 Prezzo 1.696,21 Euro Prezzo Ex-factory 1.027,75 Euro I prezzi indicati non comprendono le riduzioni temporanee (determinazioni AIFA 2006-2007)