

Neurologia

Sclerosi multipla, la ricerca cambia la qualità della vita

In arrivo farmaci innovativi. La risposta alle cure non è uguale per tutti

La sclerosi multipla resta una patologia neurologica invalidante, parliamo qui di farmaci innovativi per limitare le ricadute, e dei passi avanti verso una vera medicina personalizzata

Alessandro Malpelo

CENTRALITÀ del paziente. Saper ascoltare. Espressioni che rimbalzano nella comunità dei neurologi, gli specialisti sembrano più attenti ai segnali di **disagio** che provengono dalle persone con sclerosi a placche e altre **patologie invalidanti**.

La prova lampante viene dai giorni del terremoto, dai disabili assistiti dalla **Croce rossa**, **Unitalsi**, **Misericordie** e una miriade di sigle di volontariato nelle tendopoli. Cateteri, sedie a rotelle, tutori e tanta voglia di rimettersi in piedi. Parliamo di madri coraggiose come **Carolina Ferraresi**, bloccata dal

sisma al confine tra Modena e Ferrara, la casa crollata, una figlia accampata nella vicina città di Mirandola, donne che non gettano la spugna, non mollano gli affetti, e portano avanti la battaglia per vincere la **sclerosi multipla** sia pure in mezzo a mille difficoltà.

Anche per loro, e per i medici di famiglia che abbiamo visto all'opera nel cratere del sisma, tra **ambulatori inagibili** e sfollati in preda al **panico**, la ricerca va avanti, con dignità: «Nelle sperimentazioni occorre evitare due eccessi — avverte il ministro della Salute, **Renato Balduzzi** — l'enfasi prima dei risultati attendibili e la delegittimazione a priori». Sappiamo che non c'è ancora la cura risolutiva per la sclerosi multipla. «Ma le terapie farmacologiche — ha affermato **Giorgio Foresti**, presidente

AssoGenerici, ad di Teva Italia — sono in grado di modificarne il decorso e vediamo profilarsi farmaci in fase di studio internazionale. La stessa azienda che rappresento ha grosse novità in arrivo».

IN ATTESA delle molecole «cucite su misura», di cui si è parlato a Roma al Bems, convention sulla *Evidence based medicine* nella SM, c'è ancora tanto da fare in termini di miglioramento della qualità di

vita. La società a volte non è in grado di offrire risposte a tutto tondo. In Europa, del resto, esistono **disparità di trattamento**. «In Paesi come l'Italia, la Finlandia o la Repubblica Ceca quasi tutti i malati di sclerosi multipla sono trattati con farmaci innovativi — spiega **Maria Trojano**, professore di neurologia e presidente designato di Ectrimis — mentre in Francia, Germania, Svizzera e Belgio non vengono trattati dal 20 al 40% dei pazienti». Le politiche governative cambiano alle diverse latitudini.

Un altro dato ricorrente nelle malattie croniche (vale anche per diabete, **epilessie**, artrite reumatoide e **Parkinson**) sono le cure a intermittenza. «Si è visto che il grado di aderenza alla terapia varia dal 40 al 60% già nei primi due anni di trattamento — precisa la professoressa Trojano — e spesso a insaputa del medico. Tra le cause di abbandono problemi economici, insorgenza di **effetti collaterali**, o la percezione ar-

bitraria che il farmaco sia poco efficace. Come regolarsi? Il medico deve avere un atteggiamento comunicativo, spiegare in maniera comprensibile i limiti della terapia, e dialogare».

IL FUTURO, si dice, sarà giocato sulla farmacogenomica, la possibi-

lità di prevedere se un determinato tipo di trattamento porterà o meno miglioramenti sulla base di un profilo genetico individuale accertato. «Ma la sfida più grande — dichiara **Alan Thompson**, primario di Neuroscienze a Londra e presidente del comitato scientifico della Federazione internazionale sclerosi multipla — dipenderà dalla nostra capacità di stimolare la **neuroplasticità**, il potenziale di recupero e riparazione che il cervello possiede, da collegare alla riabilitazione, e che può essere valutato da strumenti quali la **risonanza magnetica funzionale**».

Prenderà il via intanto, in varie città d'Italia, uno studio di fase II su pazienti per sperimentare le staminali. Lo

ha annunciato **Antonio Uccelli**, centro sclerosi multipla dell'Università di Genova. Prima regola, i fatti. Si è visto, per ora solo in laboratorio, che queste cellule, le **mesenchimali** in particolare, non rigenerano le **fibre** nervose perdute. Ma possono limitare le **ricadute**. Obiettivo dei test è verificare, con la risonanza, se le staminali agiscono come farmaci per spegnere l'infiammazione e agevolare i processi di **riparazione**. Se son rose...

«**PRIMA O POI** — è il parere del manager **Riccardo Palmisano**, di Sanofi-Genzyme — le aziende farmaceutiche dovranno accollarsi un costo per accertarsi dell'appropriatezza di impiego delle nuove terapie lanciate sul mercato. Per chi produce innovazione, questo non va visto come un onere ma come una benedizione».

La carrellata non finisce qui. Abbiamo raccolto, a Milano, i contributi di **Filippo Martinelli Bone-**

schi, responsabile del laboratorio di neurogenetica del San Raffaele, **Graziella Filippini**, dell'Istituto Besta e **Giovanni Meola** del Policlinico San Donato. Li presentiamo in queste stesse pagine. E rilanceremo sul web.

alessandro.malpelo@quotidiano.net

TRATTAMENTI

L'Italia non ha fatto mancare le terapie d'avanguardia All'estero qualche disparità

BANCO DI PROVA

Nelle zone del terremoto i disabili nelle tendopoli aiutati da medici e volontari

GARA DI SOLIDARIETÀ

Aperti ai terremotati con sclerosi multipla gli alloggi Aism di Porretta e Lucignano



RECUPERO
La riabilitazione col fisioterapista in piscina oppure in palestra sono fondamentali per recuperare. Sono 57 i geni coinvolti nella sclerosi multipla e dipendono quasi tutti dal sistema immune



EUROPA
Maria Trojano presidente Ectrim



IL PIÙ GIOVANE Giulio Disanto, 28 anni Premio Levi Montalcini: indaga la genetica delle neuropatie. È ricercatore a Oxford

IL CLINICO GIOVANNI MEOLA DEL POLICLINICO SAN DONATO

«Lesioni senza segreti con la risonanza»

DALLA TEORIA alla pratica, la realtà a contatto con i reparti si nutre di dubbi, apprensioni, racconti di miglioramenti e decisi passi avanti. Giovanni Meola, direttore del Centro sclerosi multipla del Policlinico San Donato di Milano: «Seguiamo mezzo migliaio di pazienti. In prima battuta ci possiamo avvalere, di norma, dei cosiddetti immunomodulanti. Gli interferoni, da quindici vent'anni. E il glatiramer acetato, che è un immunomodulante selettivo. Si apre poi un capitolo nuovo, con gli anticorpi monoclonali». L'elenco delle molecole è lungo. «Citiamo il dimetil fumarato, che inibisce le citochine. E all'orizzonte si affacciano studi in fase 2 e 3 molto promettenti».

OGNI CENTRO di sclerosi multipla ha un proprio approccio peculiare. «Una volta inquadrato dal punto di vista clinico e con le immagini lesionali alla luce della risonanza — spiega il professor Meola — cominciamo con una terapia di prima

scelta. Si cambia in base alla gravità. Se il paziente, ad esempio, ha un quadro lieve, come da indice EDSS (una scala di disabilità da zero a dieci), somministriamo un interferone a bassa dose una volta alla settimana. Se invece il soggetto presenta un grado di disabilità maggiore (3 - 3,5) aumentiamo il dosaggio, anche a giorni alterni».

IN CASO di aggravamento, anche al Policlinico San Donato si passa al copaxone e alla linea di seconda scelta: «Indubbiamente se aumenta il carico lesionale — conclude Meola — prevediamo un protocollo con farmaci sempre più potenti, che richiedono tuttavia un monitoraggio attentissimo. La terapia della sclerosi multipla, di fatto, è personalizzata, ogni paziente è diverso, unico a seconda del quadro clinico, diversa è la mappa delle lesioni riscontrabili, e il nostro approccio deve mutare di conseguenza».

alessandro.malpelo@quotidiano.net

CHE COS'È

Una malattia grave del sistema nervoso centrale, cronica e spesso progressivamente invalidante

COME AGISCE

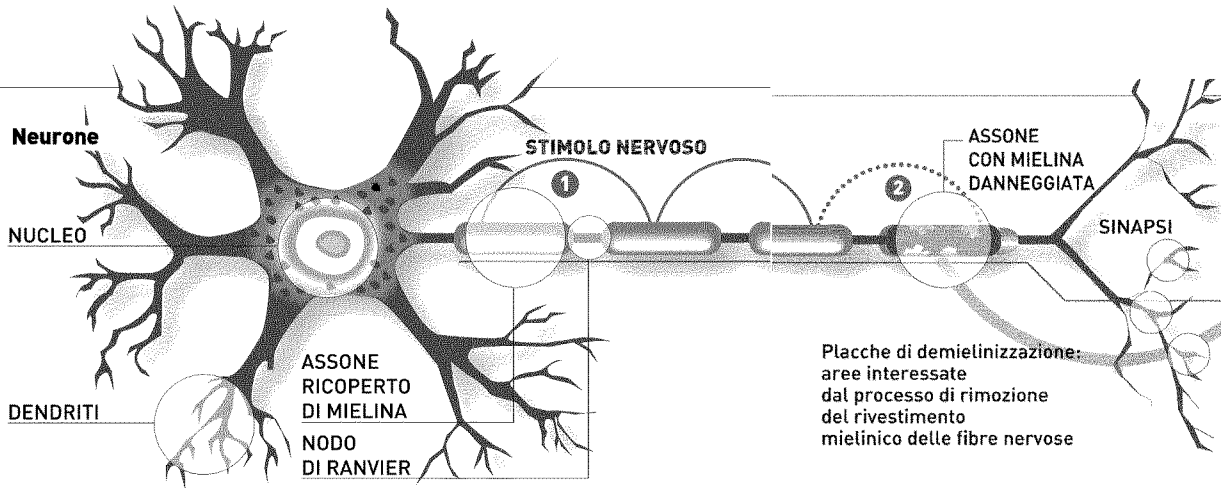
Distruggendo la guaina (mielina) che riveste i neuroni e rallentando gli impulsi che vanno dal sistema nervoso centrale verso le diverse parti del corpo e viceversa

I SINTOMI

Tra i principali, disturbi della vista, della mobilità e dell'equilibrio

CAUSE

Non sono ancora noti: a una predisposizione genetica si assocerebbe un fattore ambientale, ma le indagini continuano in varie direzioni



DEMIELINIZZAZIONE

È la degradazione della mielina, la sostanza fondamentale della guaina che riveste gli assoni delle fibre nervose

DISABILITÀ

Inizialmente la mielina si infiamma provocando deficit funzionali temporanei. Successivamente si gonfia, si frammenta fino alla distruzione, danneggiando gli assoni

1 La mielina è fondamentale nella trasmissione degli impulsi nervosi perché velocizza la conduzione dello stimolo lungo la fibra nervosa

2 Se c'è un principio di demielinizzazione si verifica una diminuzione della velocità di conduzione; se si associa anche un danno dell'assone si ha l'alterazione o il blocco della conduzione

INFOGRAFICA A CURA DI centimetri.it

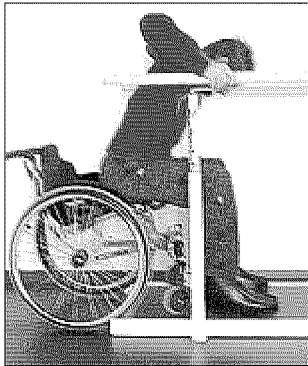


PROF Giovanni Meola
Direttore del Centro sclerosi multipla dell'IRCCS Policlinico San Donato Milano

MOLECOLE

Lesioni spinali

Risvegliate dal sonno le fibre spinali di cavie con paralisi motoria grazie a mix di neurotrasmettitori ed elettronica. Accade a Losanna, siamo ancora lontani da applicazioni cliniche sull'uomo, è solo uno dei traguardi della moderna ricerca di base



Handicap

Un'idea di Brian Light per le persone con mobilità limitata, ecco il girello SportsWalker. Mani libere per muoversi e fare sport, un ausilio selezionato dalla community mondiale www.realmsvoices.com

Pillole di cannabis

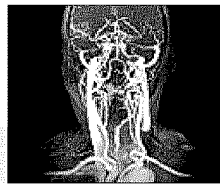
«Il THC, uno dei principi attivi della cannabis, ha smorzato sintomi come spasmi e dolorabilità ma non sono emerse prove di efficacia nel rallentare l'evoluzione della SM». Trial clinico condotto a Plymouth, UK

Pizzicotti

Annunciato l'arrivo anche in Italia dell'interferone β -1a in penna monouso per la somministrazione intramuscolare indolore. Con un click il paziente può gestire la terapia da solo, con meno ansie l'ago infatti non si vede

AI NASTRI DI PARTENZA L'ANGIOPLASTICA VENOSA

La sperimentazione Brave Dreams, guidata da Paolo Zamboni, sta per partire a Ferrara e in una ventina di altri centri in Italia



L'indagine prende in esame 685 pazienti con insufficienza venosa cronica cerebro-spinale cui è diagnosticata una sclerosi multipla RR

Lo studio valuterà efficacia e sicurezza del trattamento di angioplastica dilatativa venosa, ricadute e benefici dopo l'intervento

IN LABORATORIO FARMACOGENOMICA

«Un marker svelerà la terapia giusta»

Filippo Martinelli Boneschi*

LA FARMACOGENOMICA si occupa di indagare il contributo di fattori genetici nella risposta al trattamento farmacologico.

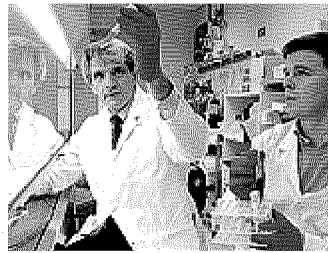
Nel laboratorio di genetica delle malattie neurologiche complesse presso l'Ospedale San Raffaele di Milano abbiamo concluso uno studio che ha indagato il ruolo di varianti genetiche nella risposta ai farmaci inibitori delle colinesterasi in una coorte di malati di Alzheimer, e stiamo portando avanti due progetti che cercano di meglio comprendere i meccanismi alla base della risposta farmacologica ai due farmaci immunomodulanti più comunemente utilizzati nella cura della Sclerosi Multipla, l'interferone beta ed il glatiramer acetato.

L'OBIETTIVO è di individuare varianti genetiche attraverso il confronto del profilo genomico di pazienti classificati come in grado di trarre beneficio dal trattamento (responders) con il profilo di quelli che benefici non ne hanno avuti (non responders) attraverso l'utilizzo di tecnologie arrays di screening e di studi funzionali di biologia molecolare.

La scoperta di marcatori genetici influenzanti la risposta al trattamento potrebbe aiutare a meglio comprendere il meccanismo d'azione del farmaco nella malattia ma anche ideal-

mente a selezionare a priori quei pazienti che sono geneticamente destinati a rispondere al farmaco. Questo approccio si è rilevato estremamente efficace in contesti terapeutici diversi, quali gli antidepressivi, antivirali e anticoagulanti con importanti ricadute a livello clinico.

IN UN CONTESTO di alternative terapeutiche sempre crescenti e di promesse terapeutiche come nel caso della sclerosi multipla e della malattia di Alzheimer, la farmacogenomi-



ca potrebbe permettere in un futuro non troppo lontano di somministrare il giusto farmaco a ogni paziente nell'ambito di quella che viene chiamata medicina personalizzata con ricadute importanti sia a livello individuale sulle persone malate che a livello di salute pubblica, visto l'elevato costo sanitario dei farmaci attualmente a disposizione.

(*) *Laboratorio di Neurogenetica dell'Istituto di Neurologia Sperimentale, San Raffaele - Milano*

**Graziella
Filippini***

L'ANALISI



COS'È IL RISCHIO DI RICADUTE

ATTUALMENTE per la sclerosi multipla vi sono molti trattamenti farmacologici approvati per la forma recidivante-remittente, uno solo per la forma secondaria progressiva (interferon β -1b, approvato in Europa, ma non dalla FDA) e nessuno per la forma primaria progressiva. I trattamenti di prima linea per la recidivante-remittente sono gli interferoni β e il glatiramer acetato. L'effetto è di ridurre il rischio di ricadute e la progressione di malattia a breve termine. Non ci sono evidenze definitive che il decorso della malattia venga modificato dagli interferoni in modo sostanziale a lungo termine, anche se alcuni studi osservazionali sembrano indicare un possibile rallentamento della progressione. Questi trattamenti hanno effetti collaterali che possono interferire con la qualità della vita dei pazienti, quali reazione simil influenzale, reazioni locali nel sito di iniezione, depressione, linfopenia e alterazione degli enzimi epatici con gli interferoni e reazioni allergiche con il glatiramer acetato.

I TRATTAMENTI di seconda linea, riservati a pazienti con malattia non controllabile con i farmaci di prima linea sono: mitoxantrone, natalizumab e fingolimod. Questi ultimi presentano problemi di sicurezza più rilevanti come miocardiopatia e leucemia (mitoxantrone), leucoencefalopatia progressiva (natalizumab) e potenzialmente fatali infezioni erpetiche (fingolimod). Il Gruppo Cochrane Sclerosi Multipla ha base editoriale a Milano presso l'IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta. Si è costituito nel 1998, è parte della Collaborazione Cochrane e ha prodotto 43 revisioni sistematiche degli studi clinici disponibili in letteratura sulla prevenzione, i trattamenti farmacologici e la riabilitazione per i pazienti con SM. Il gruppo è composto da nove editori che operano in Australia, Canada, Gran Bretagna, Svezia, USA e Italia.

I RISULTATI delle revisioni indicano che la risposta ai trattamenti è individuale: negli studi clinici la condizione di controllo degli attacchi di malattia varia dal 20 al 50%, su un periodo di due anni, troppo breve se confrontato con la durata di 30-40 anni della malattia. Nessuno dei farmaci approvati può essere considerato una cura in grado di modificare con certezza la storia naturale della malattia e la progressione della disabilità. La decisione sull'efficacia dovrebbe basarsi sulla valutazione dell'importanza e credibilità dei risultati delle ricerche nel contesto della totalità dei risultati, invece che di quella di singoli studi, per questo, sono anche prioritari gli studi di confronto tipo testa a testa tra nuovi e diversi farmaci o tra diverse strategie terapeutiche ed è necessario garantire meccanismi di accessibilità dei risultati delle sperimentazioni cliniche.

Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano
Co-ordinating Editor Gruppo Cochrane
Sclerosi Multipla (msg.cochrane.org)

