



Sclerosi Multipla

Dalla patogenesi al trattamento



Sclerosi Multipla

Principi di base di neuroanatomia ed epidemiologia



Sclerosi Multipla

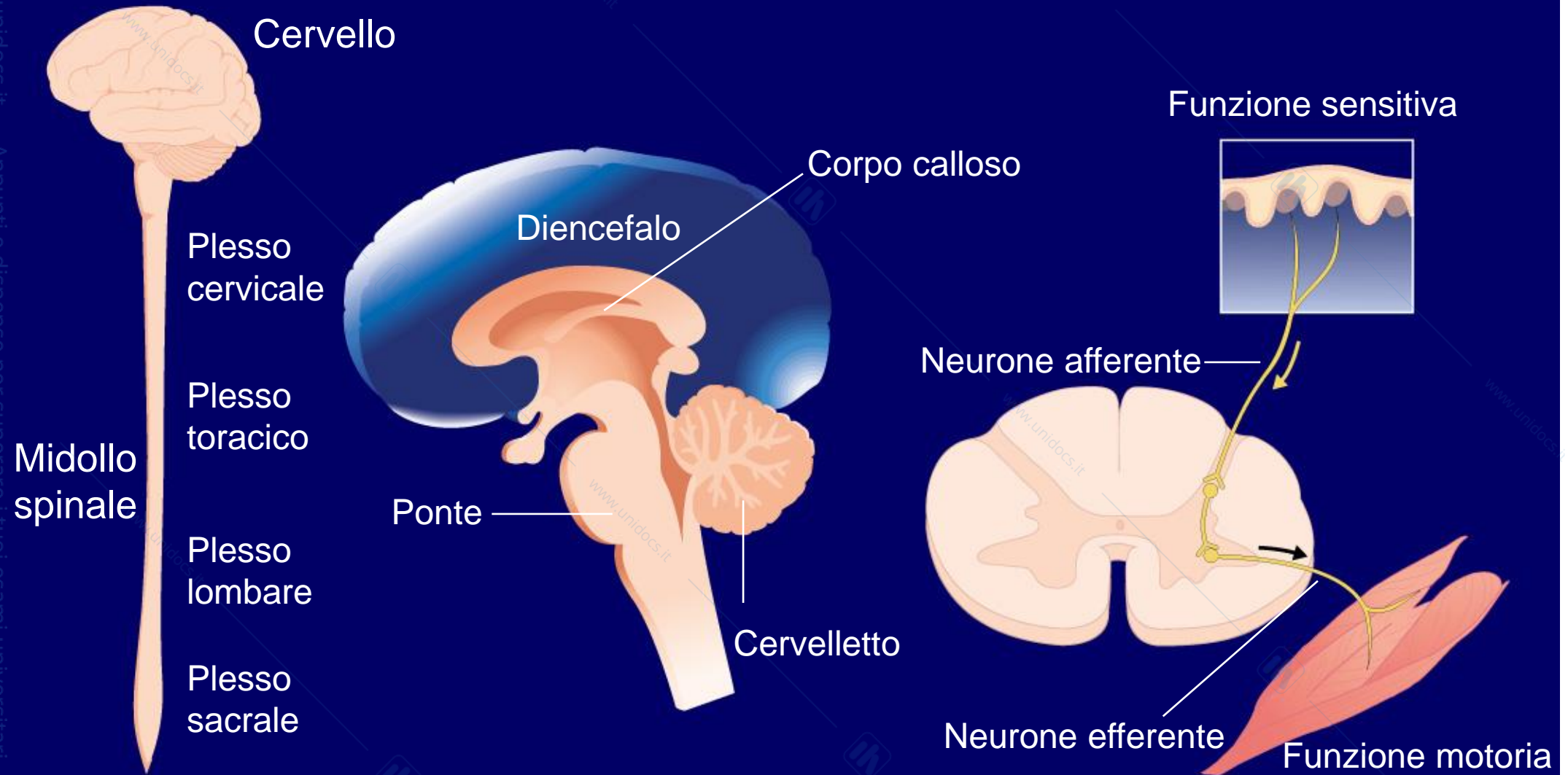
- Malattia infiammatoria cronica demielinizzante del SNC
- Descritta per la prima volta da Charcot e Vulpian nel 1866
- Caratterizzata da placche sclerotiche disseminate nella sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale, e da variabilità dei sintomi



Compston A. *The story of Multiple Sclerosis in McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



Struttura del sistema nervoso centrale





Sostanza grigia e bianca nel SNC

Sostanza grigia

Cervello

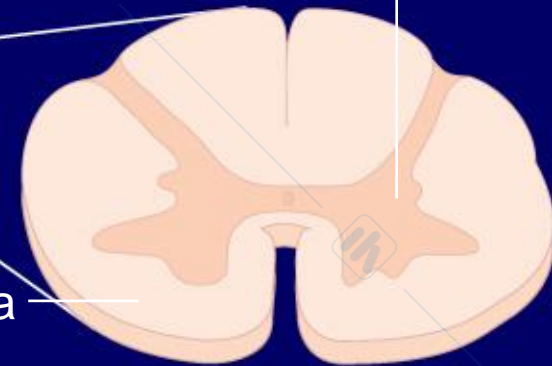


Sostanza bianca



Midollo spinale

Sostanza grigia



Sostanza bianca



Neurone e differenti tipi di cellule neurogliali

Neurone

Corpo cellulare

Sinapsi

Assone

Dendriti

Cellule microgliali

Inattive nel SNC normale, proliferano in condizioni patologiche e nella fagocitosi

Astrociti

Formano una struttura di supporto, hanno una funzione fagocitaria, prendono il posto dei neuroni morti

Oligodendrociti

Formano la mielina nel SNC, influenzano la biochimica dei neuroni

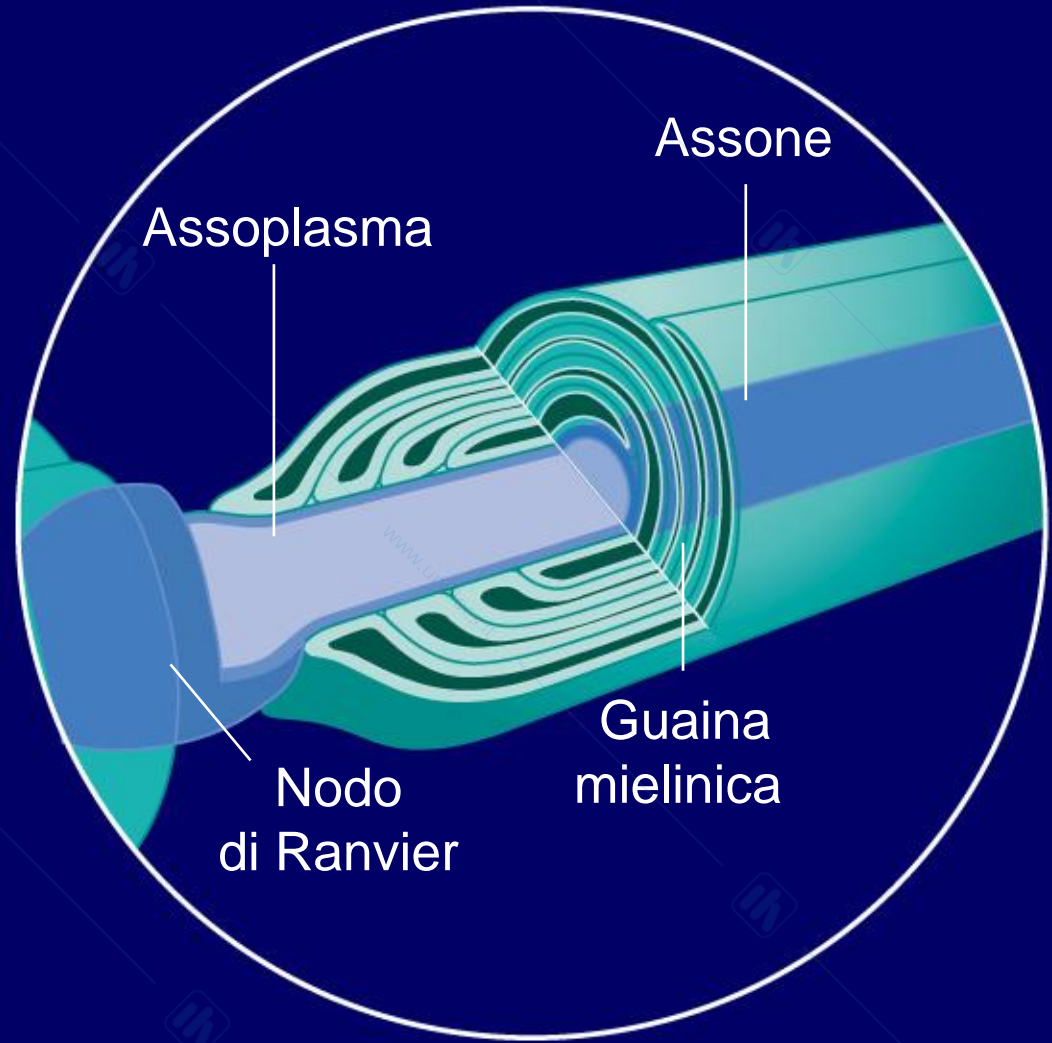
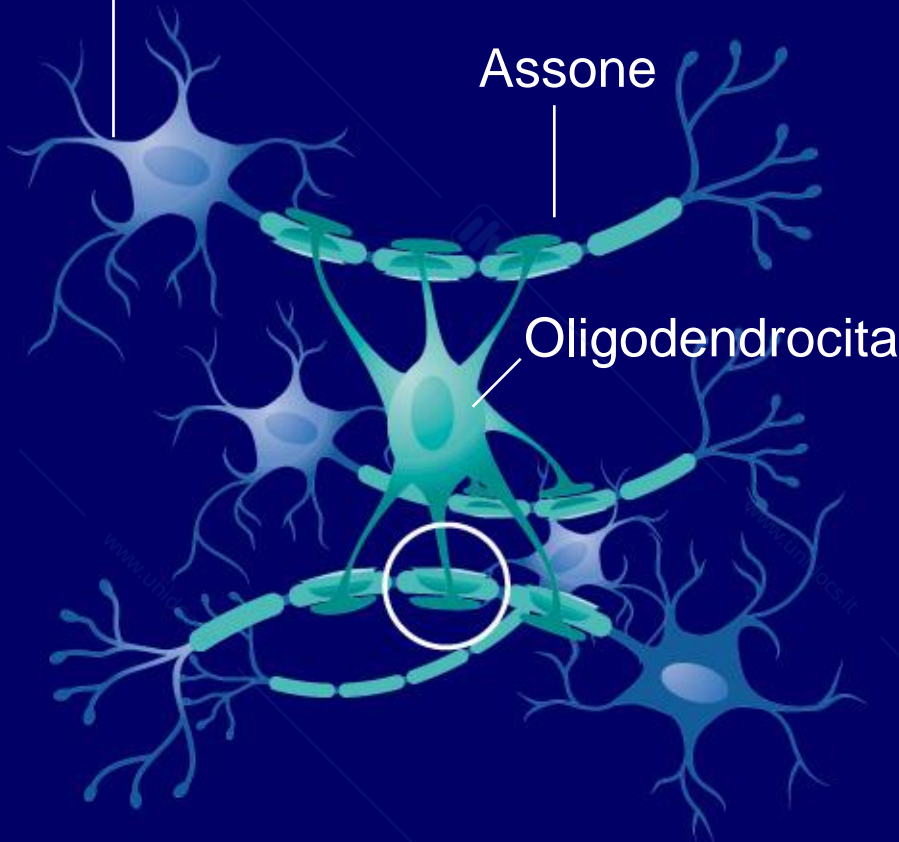


Guaina mielinica

Neurone

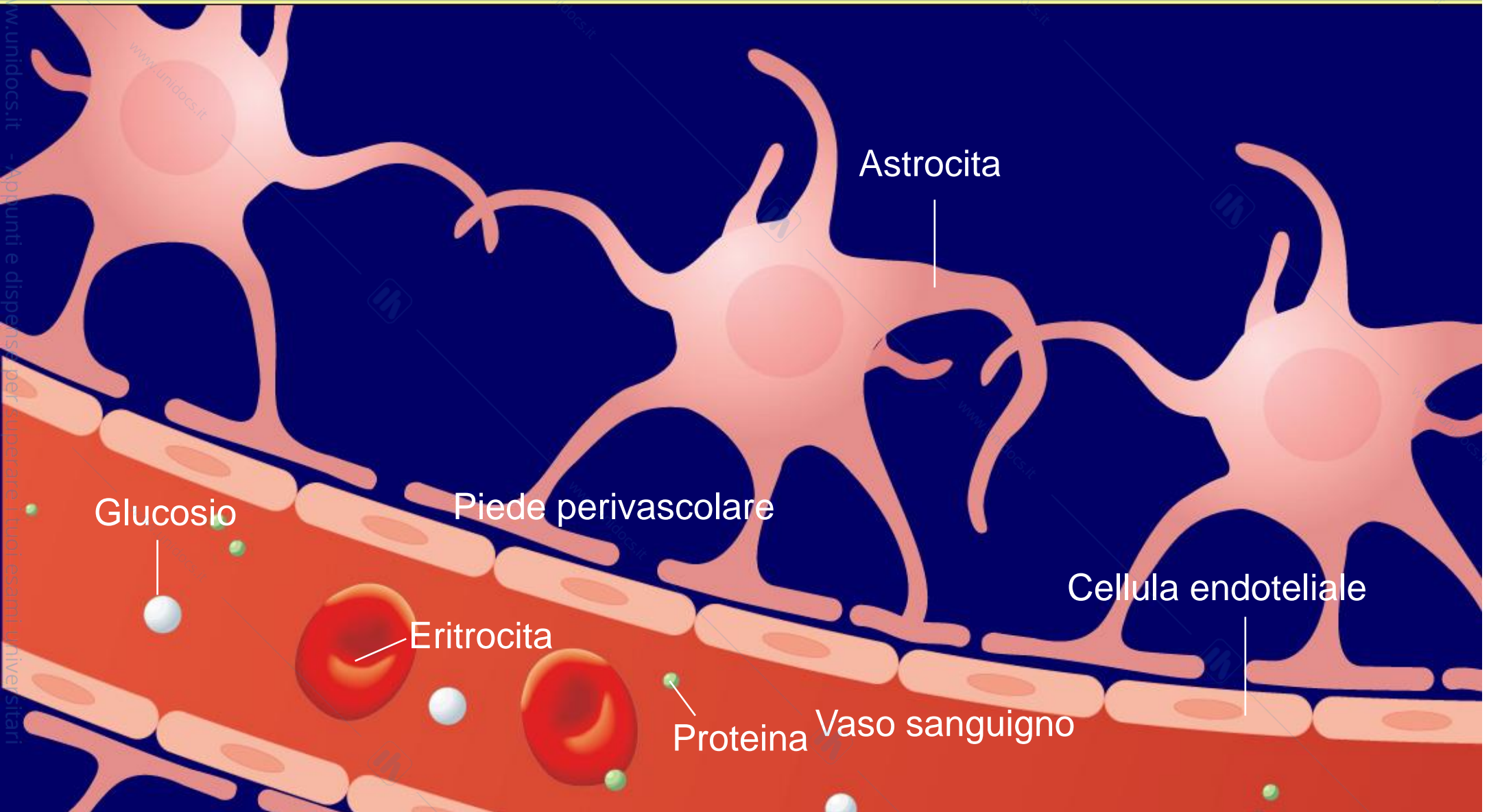
Assone

Oligodendrocita



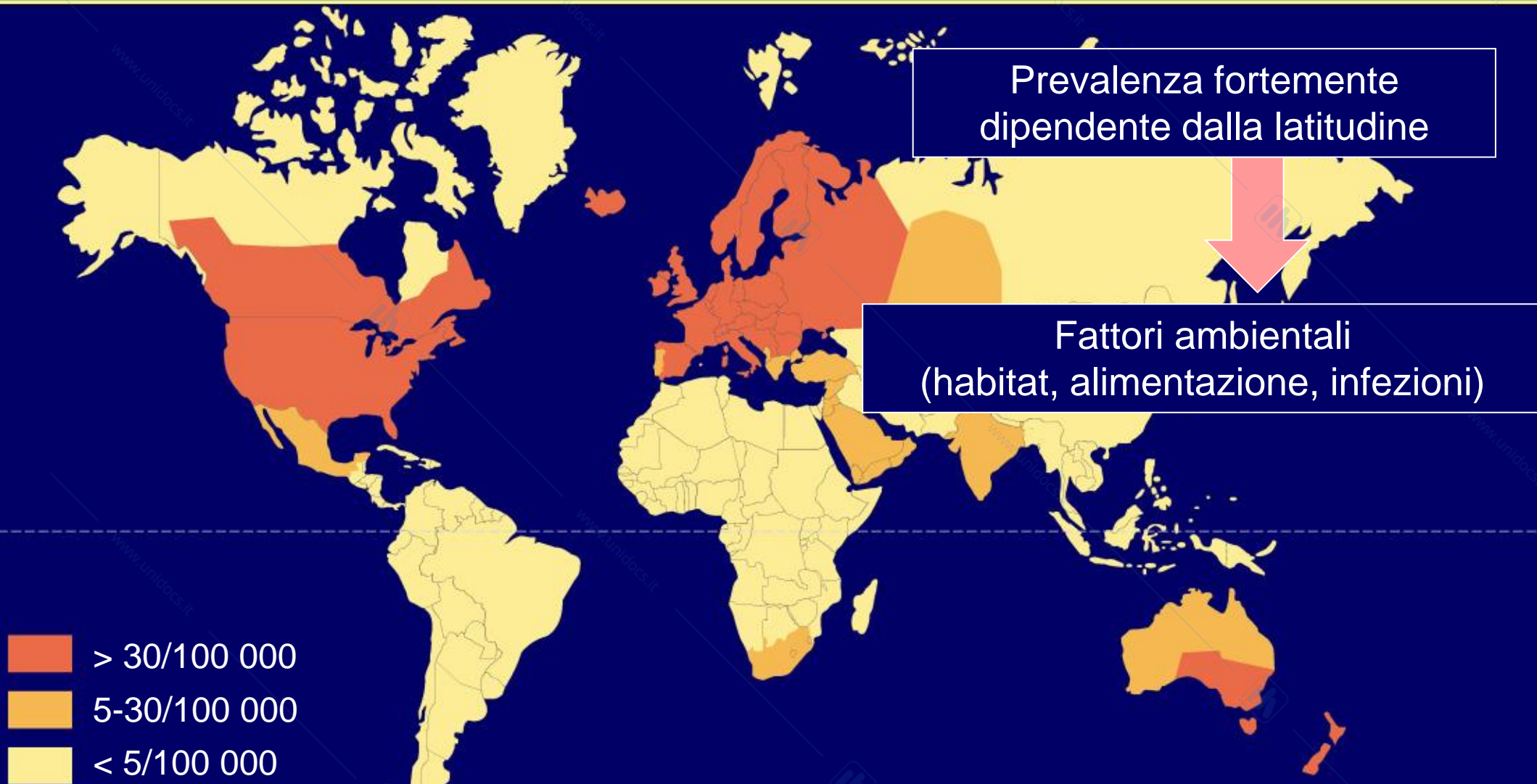


Barriera ematoencefalica





Epidemiologia e latitudine



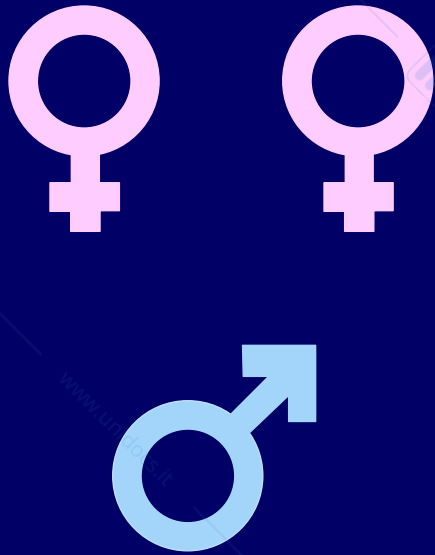
Adattata da Compston A. *Distribution of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*.
3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



Suscettibilità alla SM in base a sesso, età e origine etnica

Sesso

Rapporto tra sessi: 2F/1M



Origine etnica

Alto
rischio

Nordestropei
Bianchi USA Canadesi

Australiani
Bianchi sudafricani
Sudeuropei

Neri africani
Orientali

Età di comparsa

20 - 40 anni



Fattori esogeni e scatenanti della SM

Infezioni

- Morbillo
- Parotite epidemica
- Rosolia
- Mononucleosi (EBV)

Virus

- Retrovirus associato alla sclerosi multipla (MSRV)
- HHV-6

Traumi

- Traumi elettrici
- Coesistenza con l'artrosi cervicale
- Parto



Fattori genetici

- In un parente di primo grado di un paziente con SM, il rischio assoluto di SM è:
 - < 5%
 - = 20-40 volte quello della popolazione generale
- Nei gemelli monozigoti, la concordanza per la SM è più elevata (31%) che nei gemelli eterozigoti (5%)
- La presenza dell'allele HDL-DR2 aumenta il rischio di SM

Noseworthy J.H. et al. Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med 2000 ; 343 : 938-52.



Sclerosi Multipla

Osservazioni neuroimmunologiche



Punti che implicano l'intervento del sistema immunitario nella patogenesi della SM

Istologici¹

Morfologia della placca: infiltrati infiammatori contenenti linfociti attivati e mediatori immunologici

Reperti di laboratorio²

Analisi del liquor:

- sintesi intratecale di IgG
- bande oligoclonali delle IgG
- linfociti attivati

Terapeutici¹

Modalità terapeutiche efficaci:

- Immunosoppressori
- Immunomodulatori

1. Noseworthy J.H. et al. *Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.

2. Mc Donald I. *Diagnostic methods and investigation in Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



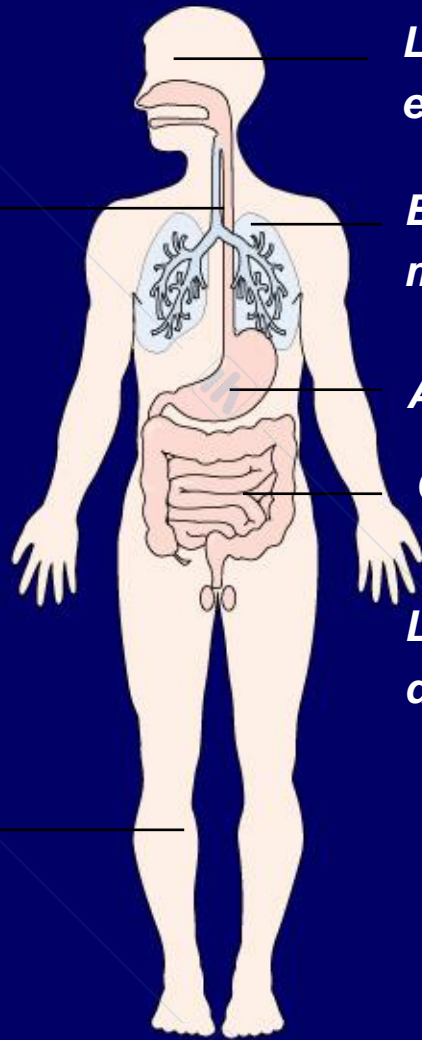
Immunità aspecifica

Difese esterne

Commensali

Basso pH
e commensali
della vagina

Barriera fisica
cutanea,
acidi grassi,
commensali



Lisozima nelle lacrime
e in altre secrezioni

Bronchi
muco, ciglia

Acidità gastrica

Commensali

Lavaggio
delle vie urinarie

Cellule

Macrofago

Cellula
polimorfo-
nucleata



Cellula NK

Fattori umorali

Enzimi, complemento,
proteine della fase acuta,
interferoni

Adattata da Roitt I., Brostoff J., Male D. Adaptive and Innate Immunity. Edts Mosby 1985.



Tipi di interferoni e loro effetti

	IFN α	IFN β	IFN γ
Attivazione dei macrofagi			●
Proliferazione delle cellule T_{H1}	●	●	●
Proliferazione delle cellule T_{H2}	●	●	●
Maturazione-proliferazione delle cellule T	●	●	●
Attività citolitica delle cellule NK	●	●	●
Espressione di MHC di classe I	●	●	●
Espressione di MHC di classe II			●
...			
Attività antiproliferativa antivirale	●	●	●

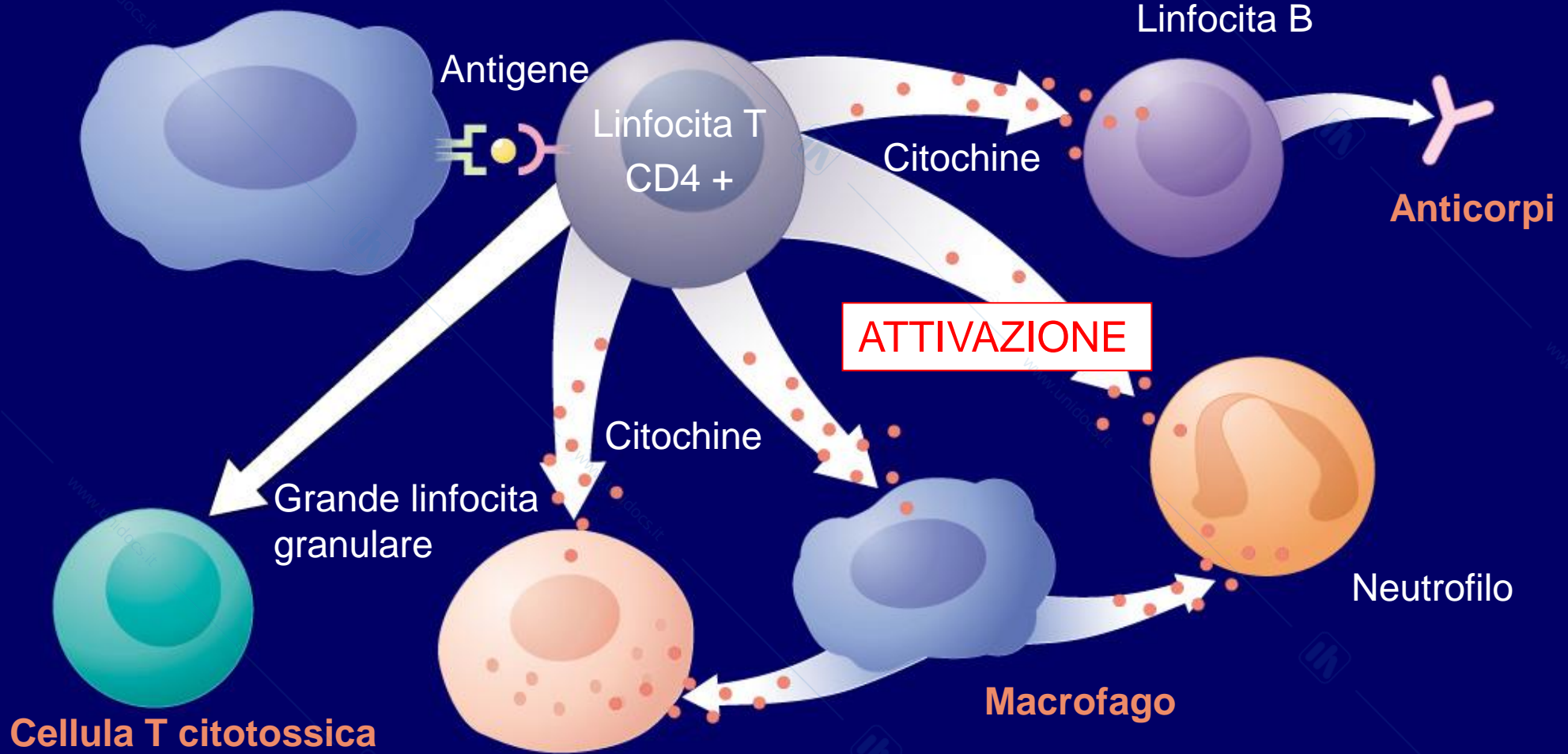
Yong V. W. Differential mechanism of action of interferon beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802-808

● Stimolazione ● Inibizione



Immunità specifica: funzioni dei linfociti

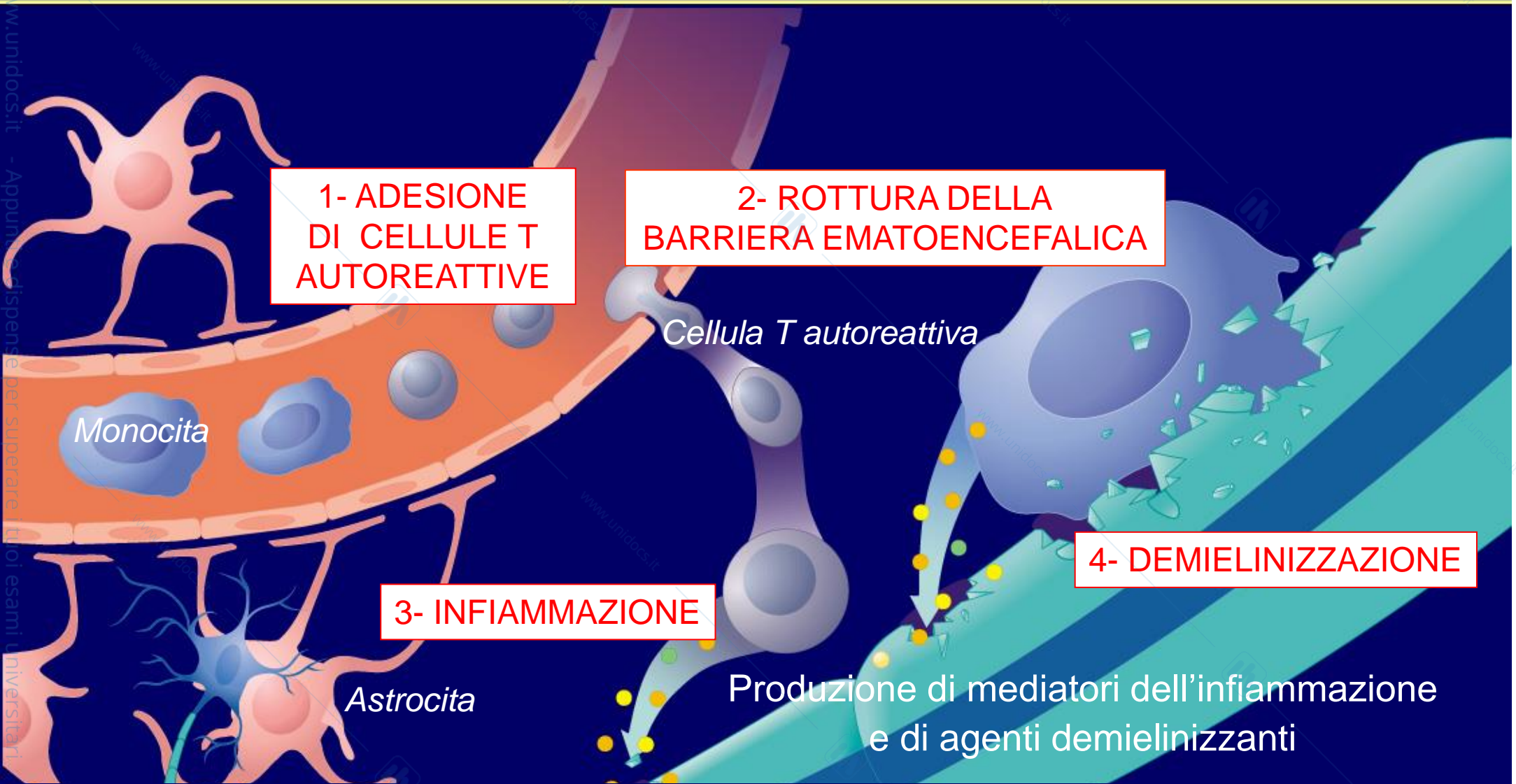
Cellula che presenta l'antigene



Adattata da Roitt I., Brostoff J., Male D. Adaptive and Innate Immunity. Edts Mosby 1985.



Possibili meccanismi patogenetici : il ruolo del sistema immunitario



Adattata da Noseworthy J.H. et al. Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med 2000; 343: 938-52.



Adesione: possibili meccanismi

Fattori
genetici e ambientali



ATTIVAZIONE

Anticorpi demielinizzanti

Astrocita

Cellula endoteliale

Metalloproteinasi
della matrice (penetrazione)

Cellula T
autoreattiva

Circolazione
sistemica

Barriera
ematoencefalica

ADESIONE

Molecole di adesione
(VCAM-1, ICAM-1 + E-selettina)

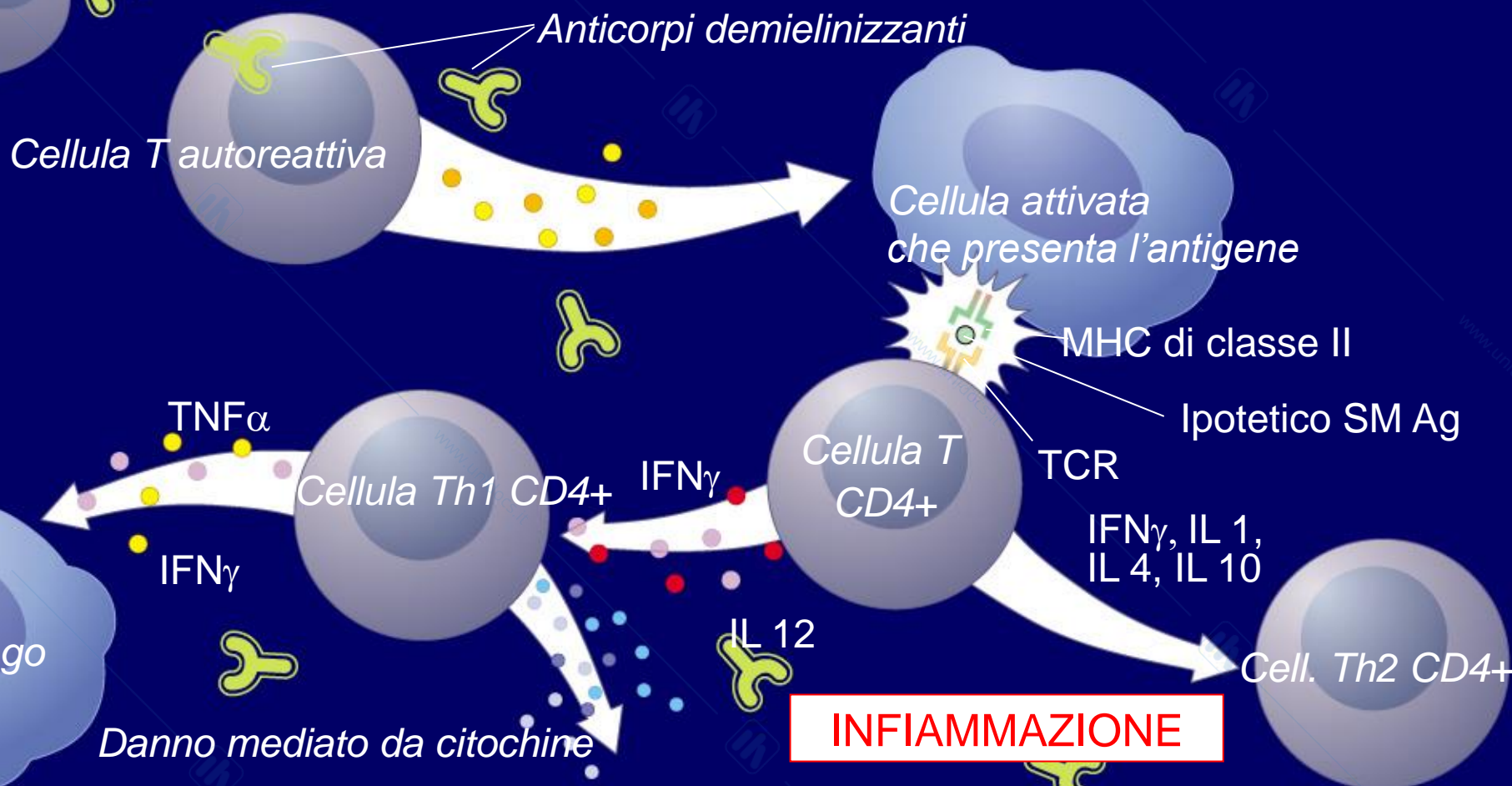
Adattata da Noseworthy J.H. et al. Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med 2000; 343: 938-52.



Inflammation: possible mechanisms

ROTTURA DELLA BARRIERA EMATOENCEFALICA

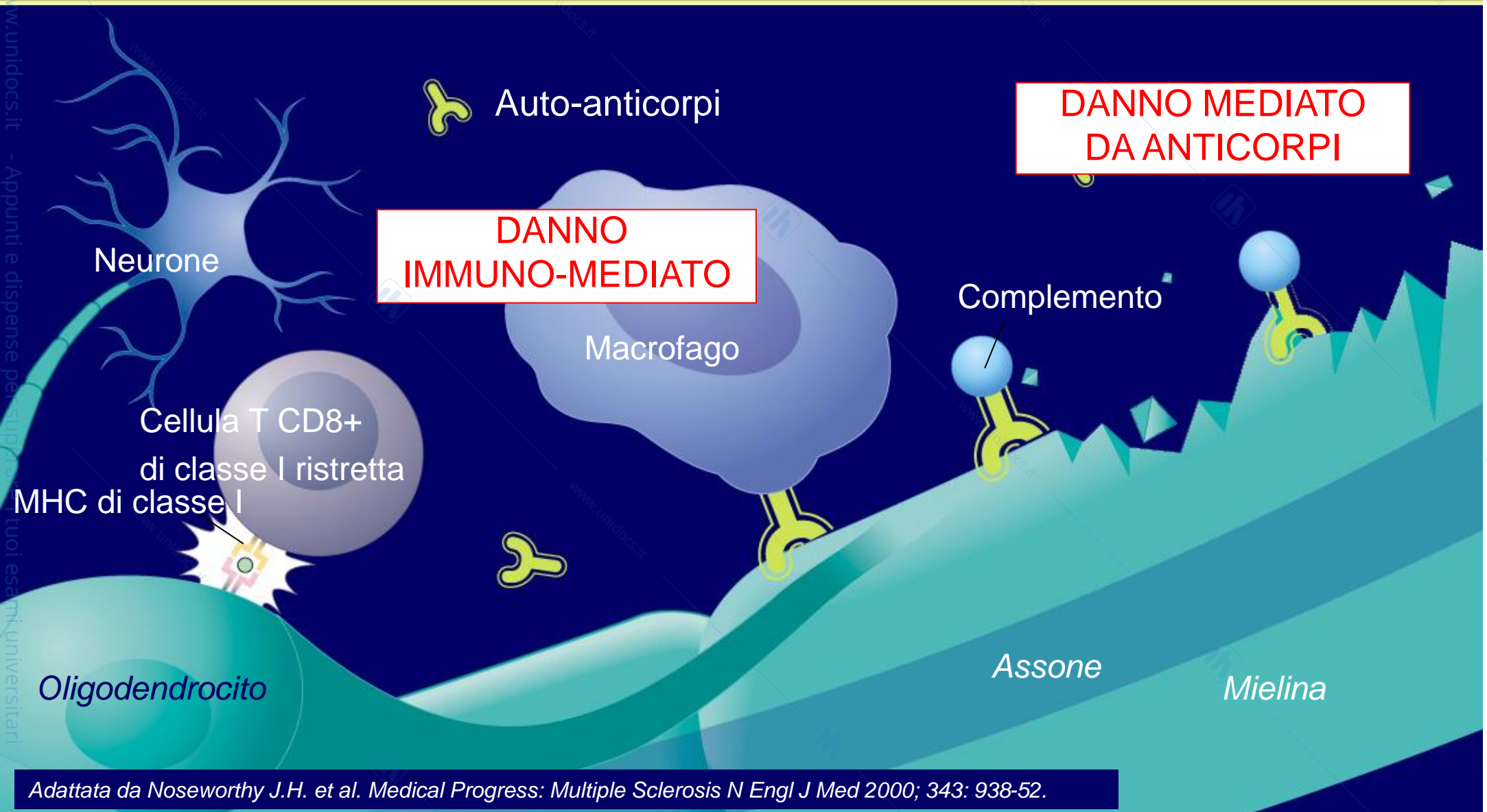
Cellula endoteliale



Adattata da Noseworthy J.H. et al. Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med 2000; 343: 938-52.



Demielinizzazione: possibili meccanismi



Adattata da Noseworthy J.H. et al. Medical Progress: Multiple Sclerosis N Engl J Med 2000; 343: 938-52.



Sclerosi Multipla

Diagnosi e progressione della malattia



I primi sintomi di SM

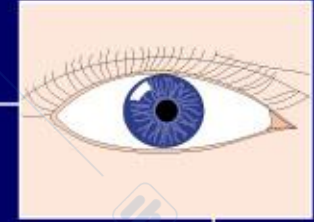
Debolezza 40%

Disturbi della
minzione 5%

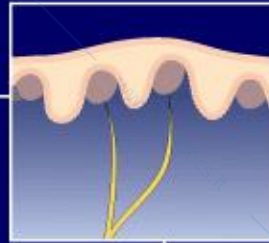


Neurite
ottica 22%

Diplopia 12%



Parestesie 21%



Vertigini 5%



Matthews B. Symptoms and signs of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



Nuovi criteri diagnostici di SM

Attacchi	Lesioni obiettive	Requisiti supplementari per la diagnosi
2 o più	2 o più	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno; i segni clinici sono sufficienti (segni supplementari sono desiderabili, ma devono essere compatibili con la SM)
2 o più	1	<ul style="list-style-type: none"> • Disseminazione nello spazio alla RM O liquor positivo e 2 o più lesioni alla RM compatibili con la SM O, clinicamente, un ulteriore attacco che interessi una sede differente
1	2 o più	<ul style="list-style-type: none"> • Disseminazione nel <u>tempo</u> alla RM O, clinicamente, un secondo attacco
1 (mono-sintomatica)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Disseminazione nello spazio alla RM O esame del liquor positivo e 2 o più lesioni alla RM compatibili con la SM E • Disseminazione nel <u>tempo</u> alla RMN O, clinicamente, un secondo attacco
0 (progressione dall'inizio)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Esame del liquor positivo E • Disseminazione nello spazio dimostrata alla RM da 9 o più lesioni cerebrali T2 O 2 o più lesioni midollari O 4-8 lesioni cerebrali e 1 midollare O PEV positivi con 4-8 lesioni alla RM O PEV positivi con meno di 4 lesioni cerebrali più 1 lesione midollare E • Disseminazione nel <u>tempo</u> alla RM O progressione continua per 1 anno

Mc Donald et al Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50: 121-127.



Criteri diagnostici di Poser

Categoria		Attacchi (numero)	Segni clinici (numero)	Segni paraclinici*	Liquor (BO/IgG)
SMCD	A1	2	2	e 1	
	A2	2	2	1	
SMDSL	B1	2	1	o 1	+
	B2	1	2	1	+
	B3	1	1	e 1	+
SMCP	C1	2	1		
	C2	1	2		
	C3	1	1	e 1	
SMPSL	D1	2			

SMCD: SM clinicamente definita
 SMDSL: SM definita con il supporto del laboratorio.
 SMCP: SM clinicamente probabile.

SMPSL: SM probabile con il supporto del laboratorio.
 BO: Bande oligoclonali.
 *: RM, potenziali evocati visivi, test urodinamici

Poser et al 1983 New Diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 13: 227-231.



Esame del liquor

- Moderato aumento del livello delle proteine (0,5-0,7g/L)
- Livelli aumentati di IgG
- Bande oligoclonali IgG (in > 95% dei pazienti con SMCD)
- Moderata pleiocitosi (10-20 cellule/mL)

Mc Donald I. Diagnostic methods and investigation in Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 3rd ed London: Churchill Livingstone 1998.



Diagnostica elettrofisiologica

Potenziali evocati



Visivi

SM accertata
Anormali nel

90 %

Sospetta SM
Anormali nel

70 %



Acustici

50-75 %

25 %



Somatosensoriali

80%

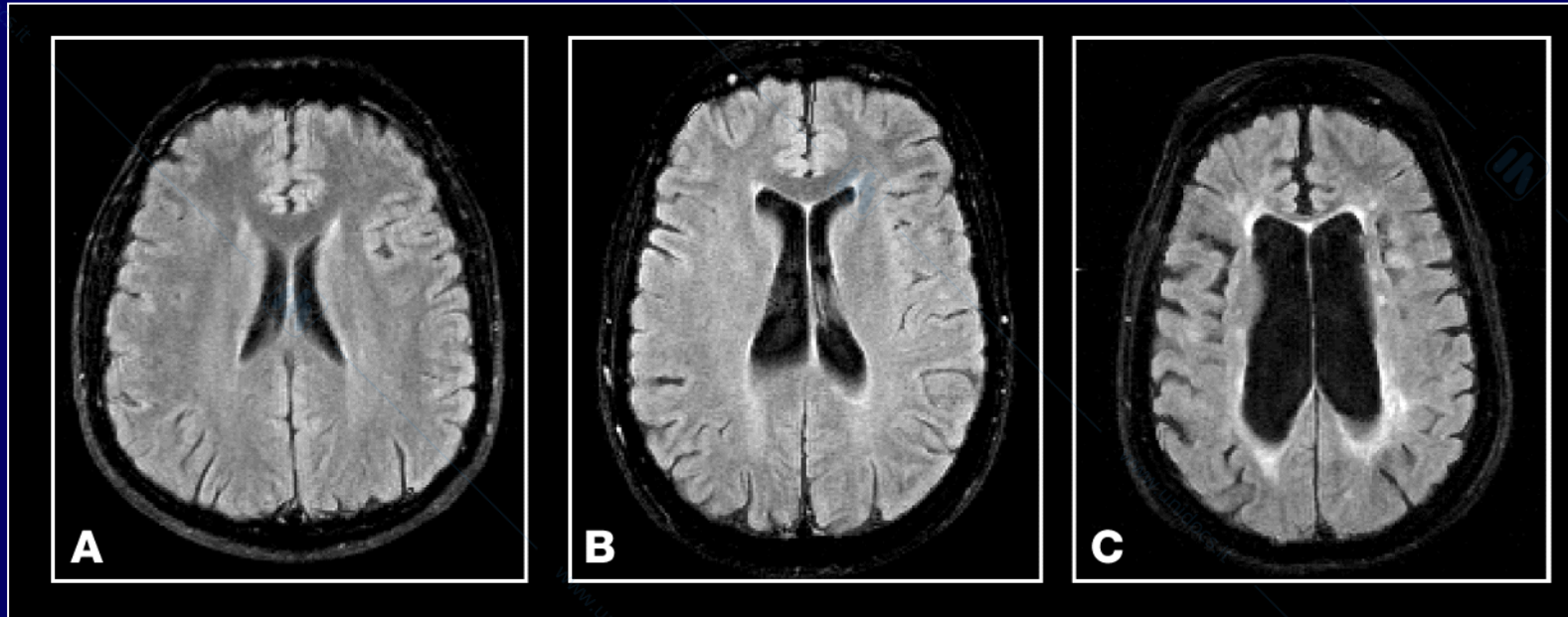
20 %

Mc Donald I. Diagnostic methods and investigation in Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis.
3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



Criteri diagnostici di neuroimmagine

BPF quale indicatore di atrofia cerebrale



Uomo di 31 anni
controllo sano

BPF 0,87
Z score = 0

Donna di 36 anni
SM-RR (2 anni)

BPF 0,85
Z score = -2,6

Donna di 43 anni
SM-SP (19 anni)

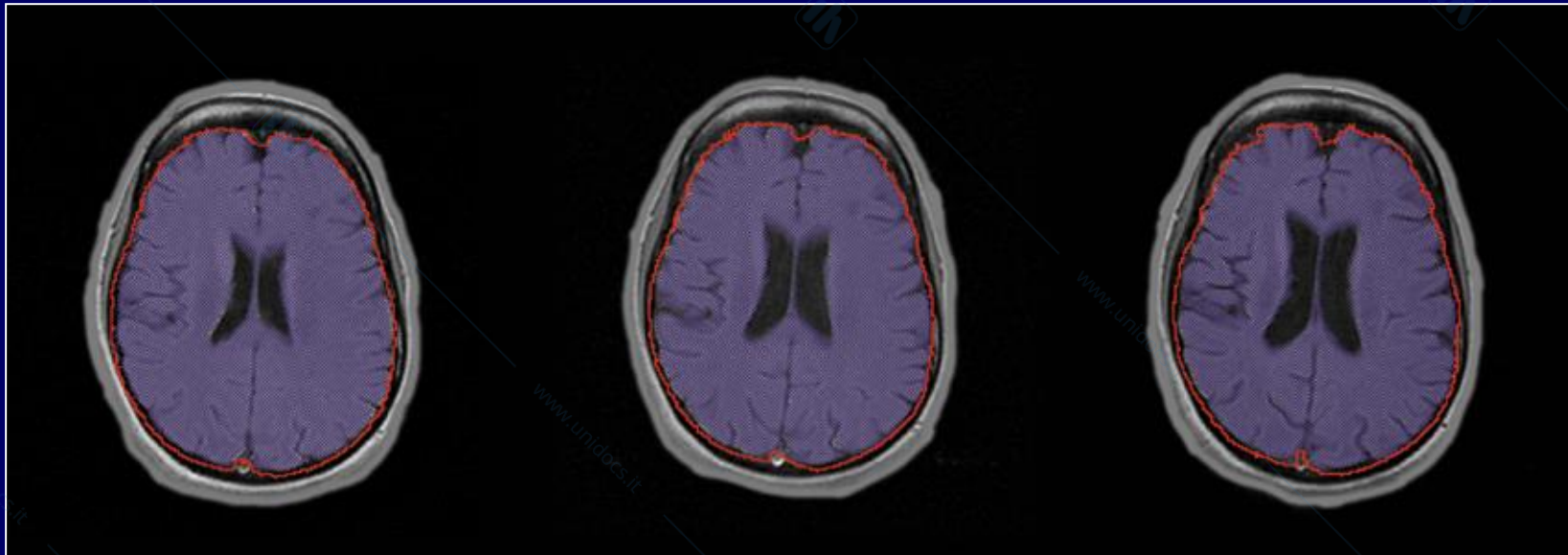
BPF 0,71
Z score = -20,8

Z score=numero di unita di deviazioni standard dalla media dei controlli sani
Rudick et al. Neurology 1999; 53 (8): 1698-1704.



Criteri diagnostici di neuroimaging

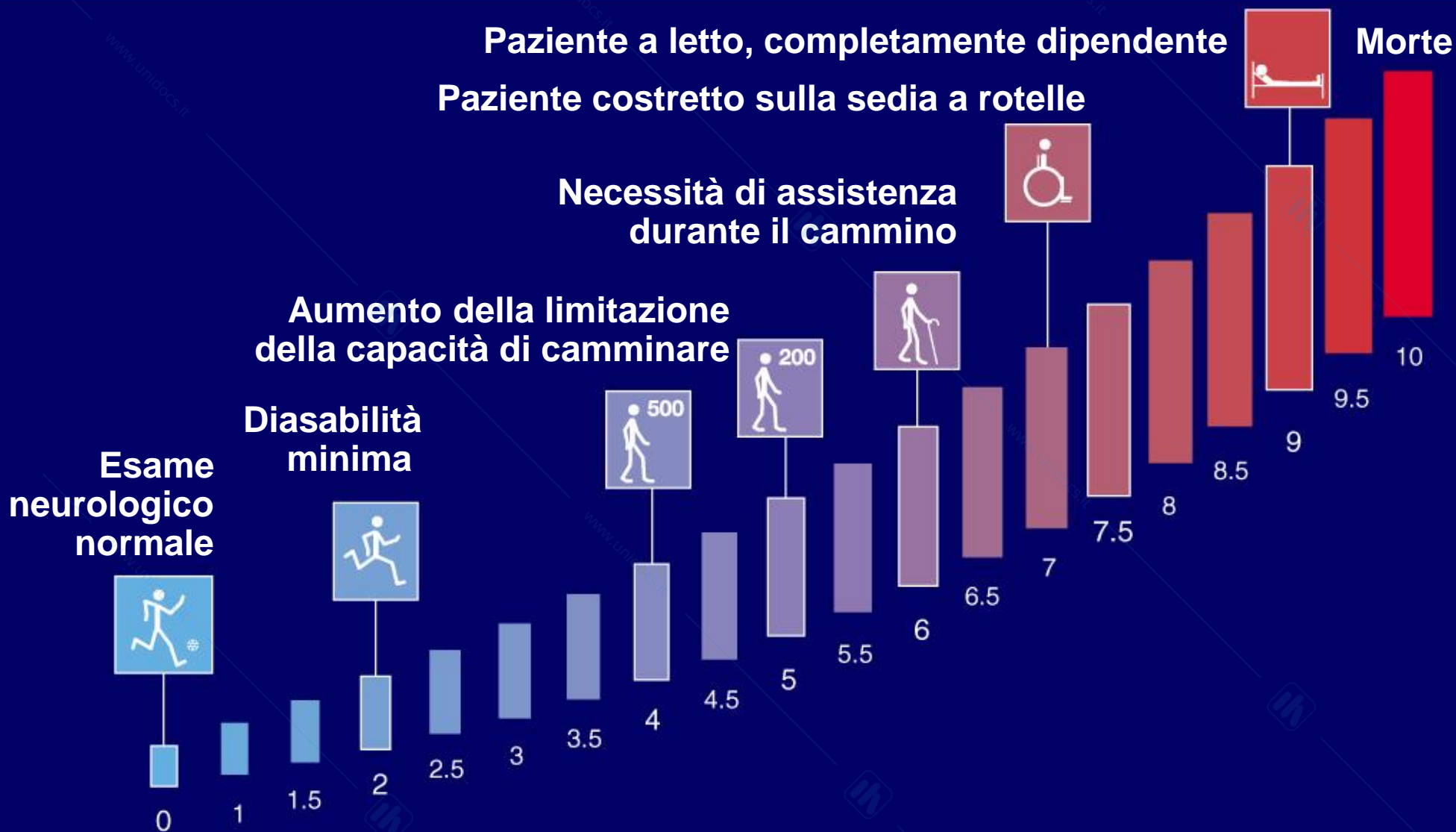
Storia naturale dell'atrofia cerebrale nella SM



Immagini acquisite nel corso di 7 anni da uno stesso paziente affetto da SM



Expanded Disability Status Scale (EDSS)

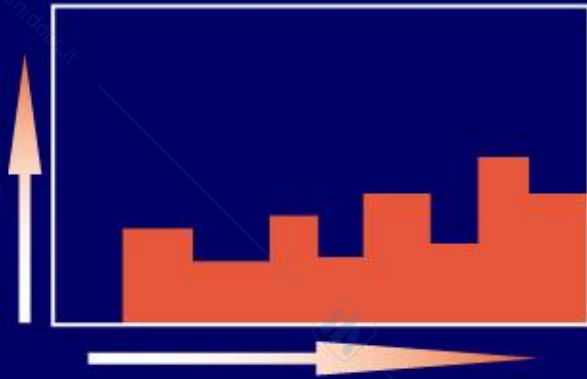


Adattata da Kurtzke J.F. Neurology 1983; 33:1444-1452.

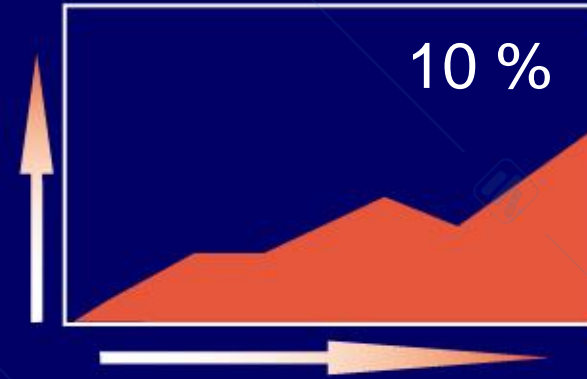


Tipi di progressione della malattia

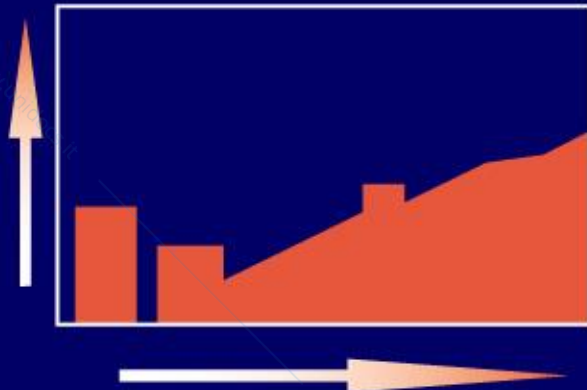
SM recidivante-remittente



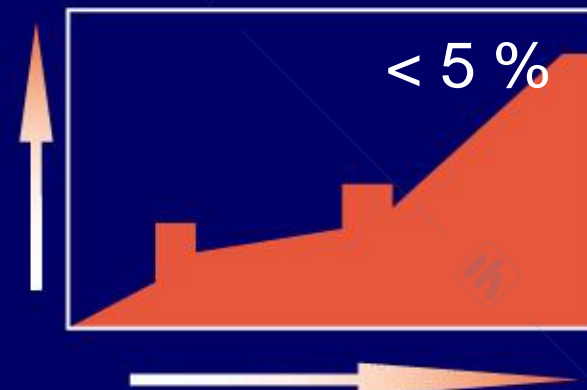
SM primariamente progressiva



SM secondariamente progressiva



SM recidivante progressiva



Adattata da Vukusic S. *The Natural History of Multiple Sclerosis* in Cook S. D. *Handbook of Multiple Sclerosis 3rd edition* Marcel Dekker, 2001.
Noseworthy J.H. et al. *Medical Progress: Multiple Sclerosis* *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.



Diagnosi differenziale della SM

Disturbi metabolici

- Disturbi del metabolismo della vit. B12
- Leucodistrofie

Malattie autoimmuni

- Sindrome di Sjögren, malattia di Behçet
- Condizioni degenerative spinocerebellari, etc.

Infezioni

- Mielopatia associata a HIV e HTLV 1
- Malattia di Lyme, etc.

Malattie psichiatriche

- Reazione di conversione, simulazione

Vasculopatie

- Fistola arterovenosa durale vertebrale
- Emangiomi cavernosi, etc.

Sindromi genetiche

- Atassie e paraplegie ereditarie
- Atrofia ottica di Leber, etc.

Lesioni della fossa cranica posteriore e del midollo spinale

- Malformazione di Arnold Chiari
- Mielopatia spondilosa e di altra natura, etc.

Malattie neoplastiche

- Tumori del midollo spinale, linfoma del SNC
- Malattie paraneoplastiche

Varianti della SM

- Neurite ottica
- Malattia di Marburg, etc.

Adattata da Noseworthy J.H., et al. *Medical Progress: Multiple Sclerosis. N Engl J Med* 2000; 343: 938-52



Fattori prognostici

Prognosi favorevole

- Sesso femminile
- Esordio: recidivante-remittente
- Recupero completo
- Lungo intervallo tra gli attacchi
- Bassa frequenza di attacchi nel decorso iniziale
- Lungo tempo per EDSS* 3
- Giovane età

Prognosi peggiore

- Sesso maschile
- Esordio: polisintomatico, motorio
- Recupero incompleto
- Breve intervallo tra gli attacchi
- Elevata frequenza di attacchi nel decorso iniziale
- Breve tempo per EDSS* 3
- Età avanzata

*EDSS: disability scale status

Ebers G. *Natural history of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.

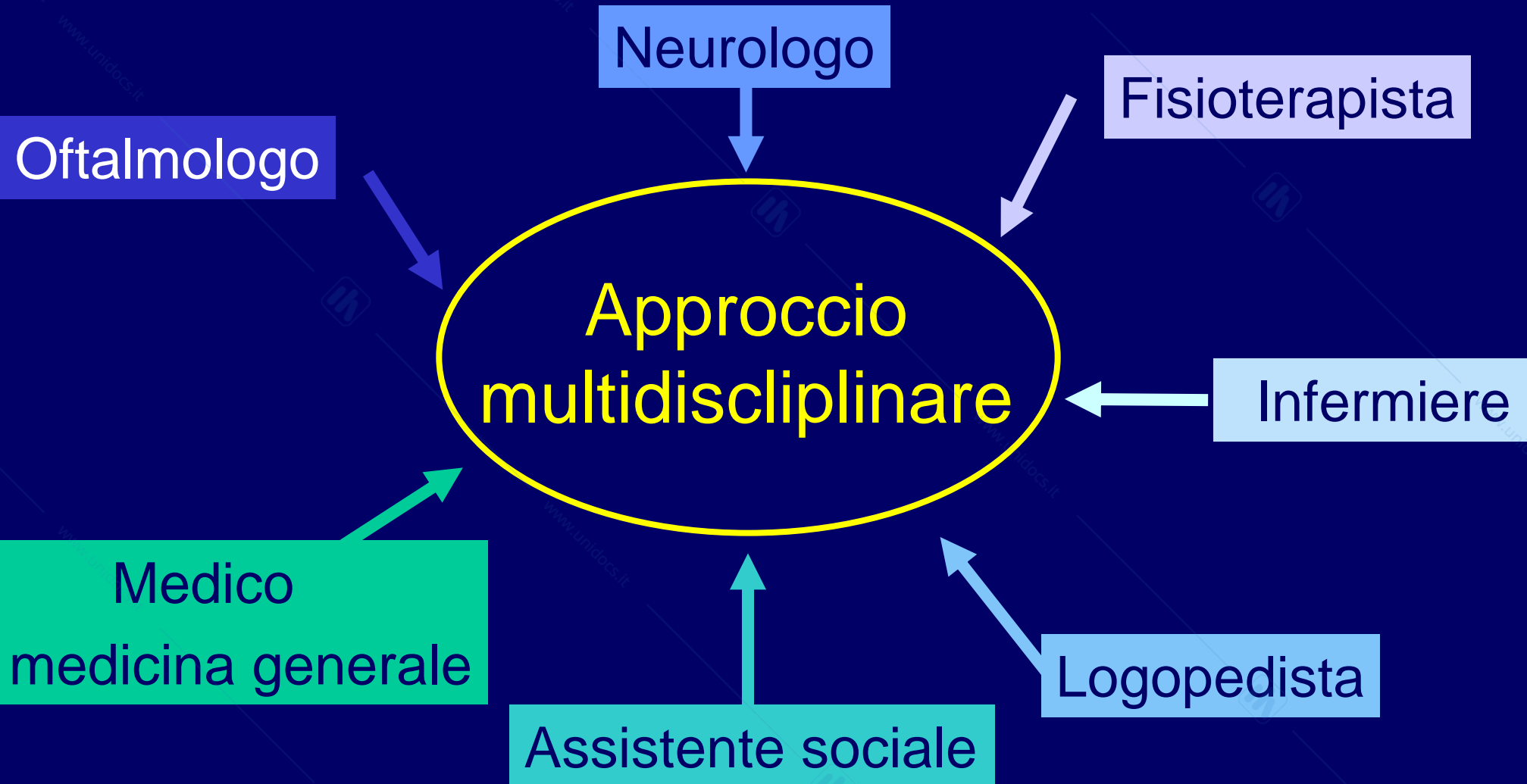


Sclerosi Multipla

Gestione e trattamento



Gestione della Sclerosi Multipla



Compston A. *Treatment and management of multiple sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*.
3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



I diversi tipi di trattamento

Trattamenti sintomatici

Gestione
della ricaduta acuta

Corticoterapia

Trattamenti che
modificano il decorso

Trattamento dei sintomi

Compston A. *Treatment and management of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



Trattamenti sintomatici

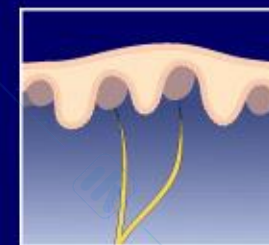
Fatica

Problemi di umore

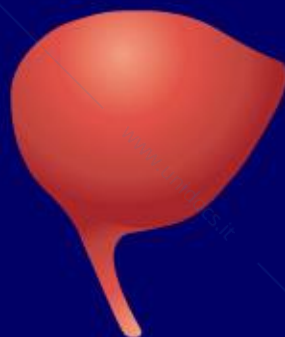


Dolore

Problemi di sensibilità



Problemi
genitosfinteriali



Tremore

Spasticità



Compston A. *Treatment and management of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*.
3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



Somministrazione di corticosteroidi

- Ricaduta:
 - comparsa di qualche nuovo sintomo neurologico
 - esacerbazione di uno pre-esistente che duri da almeno 48 orein un paziente neurologicamente stabile (o in miglioramento) da almeno 30 giorni
- Durante una ricaduta, i corticosteroidi e.v. o p.o. — di solito ad alte dosi — possono ridurre la durata, attenuando il processo infiammatorio

Compston A. *Treatment and management of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*.
3rd ed. London: Churchill Livingstone 1998.



AVONEX[®] Interferone beta-1a

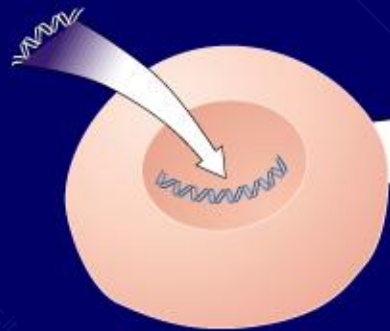
Somministrazione - Efficacia - Sicurezza



AVONEX[®] Interferone beta-1a

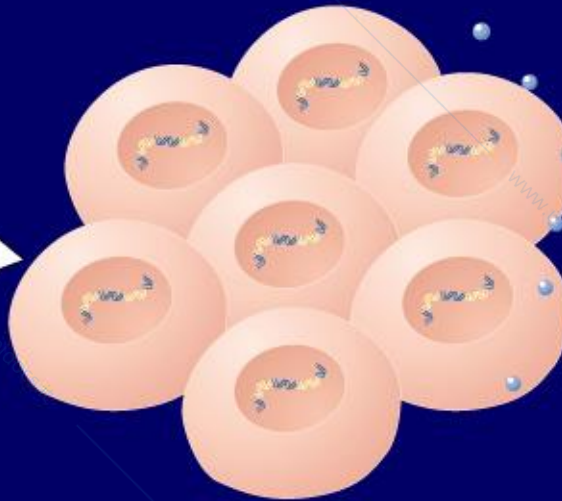
- Prodotto con la tecnica del DNA ricombinante

Transfezione
con il gene dell' IFN β -1a

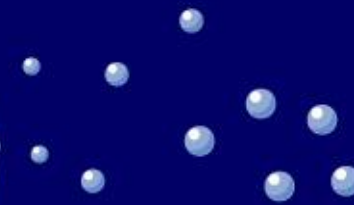


Cellula di mammifero

Proliferazione delle
cellule transfettate



Produzione di IFN β -1a

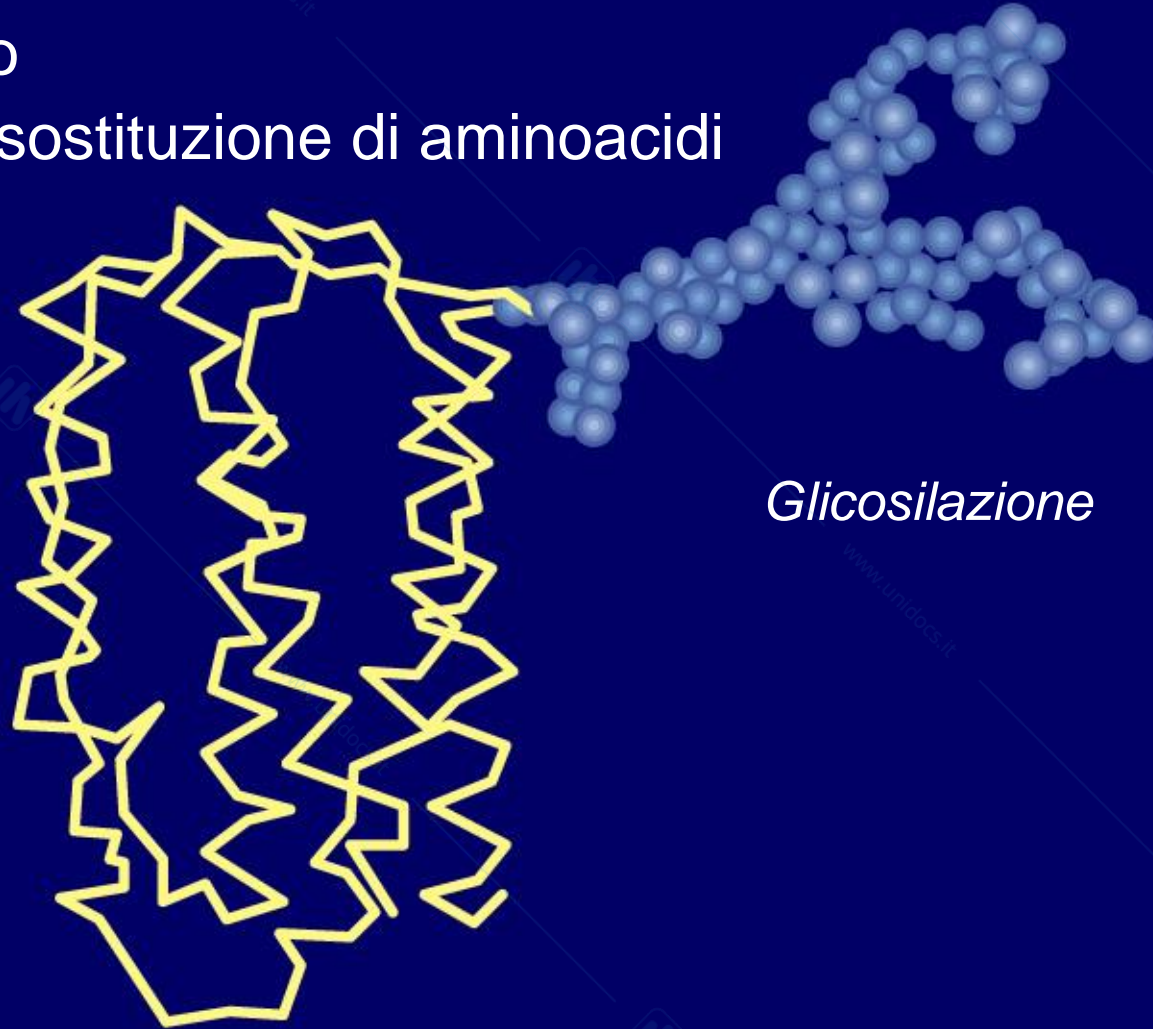


Holliday S.M., Benfield P. Interferon β 1a: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in MS.
Biodrugs 1997 Oct 8(4): 317-330.



AVONEX[®] Interferone beta-1a

- Glicosilato
- Nessuna sostituzione di aminoacidi



Holliday S.M., Benfield P. Interferon β 1a: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in MS. *Biodrugs* 1997 Oct 8(4): 317-330.



Meccanismi d'azione di AVONEX®

- AVONEX® esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici e marcatori indotti dall'interferone. Questi includono MHC di classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la β 2 microglobulina e la neopterinina. Alcuni di questi prodotti sono stati misurati nel siero e nelle frazioni cellulari del sangue raccolto da pazienti trattati con AVONEX®. Dopo una dose singola IM di AVONEX®, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno 4 giorni e fino a 1 settimana.
- Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX® nella sclerosi multipla segua la stessa sequenza di eventi biologici come sopra descritto, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.



Indicazioni terapeutiche di AVONEX®

- AVONEX® (Interferone beta-1a) è indicato per il trattamento dei pazienti in grado di deambulare con sclerosi multipla recidivante (SM) caratterizzata da almeno due attacchi ricorrenti di disfunzione neurologica (recidive) nel precedente periodo di 3 anni senza evidenza di una continua progressione tra le recidive. AVONEX® rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.
- AVONEX® è inoltre indicato per il trattamento di pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita .
- AVONEX® non è stato ancora studiato nei pazienti affetti da sclerosi multipla progressiva. AVONEX® deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano sclerosi multipla progressiva.
- Non tutti i pazienti rispondono al trattamento con AVONEX®. Non sono stati identificati criteri clinici che permettano di prevedere la risposta al trattamento.

AVONEX® RCP



Efficacia di AVONEX®

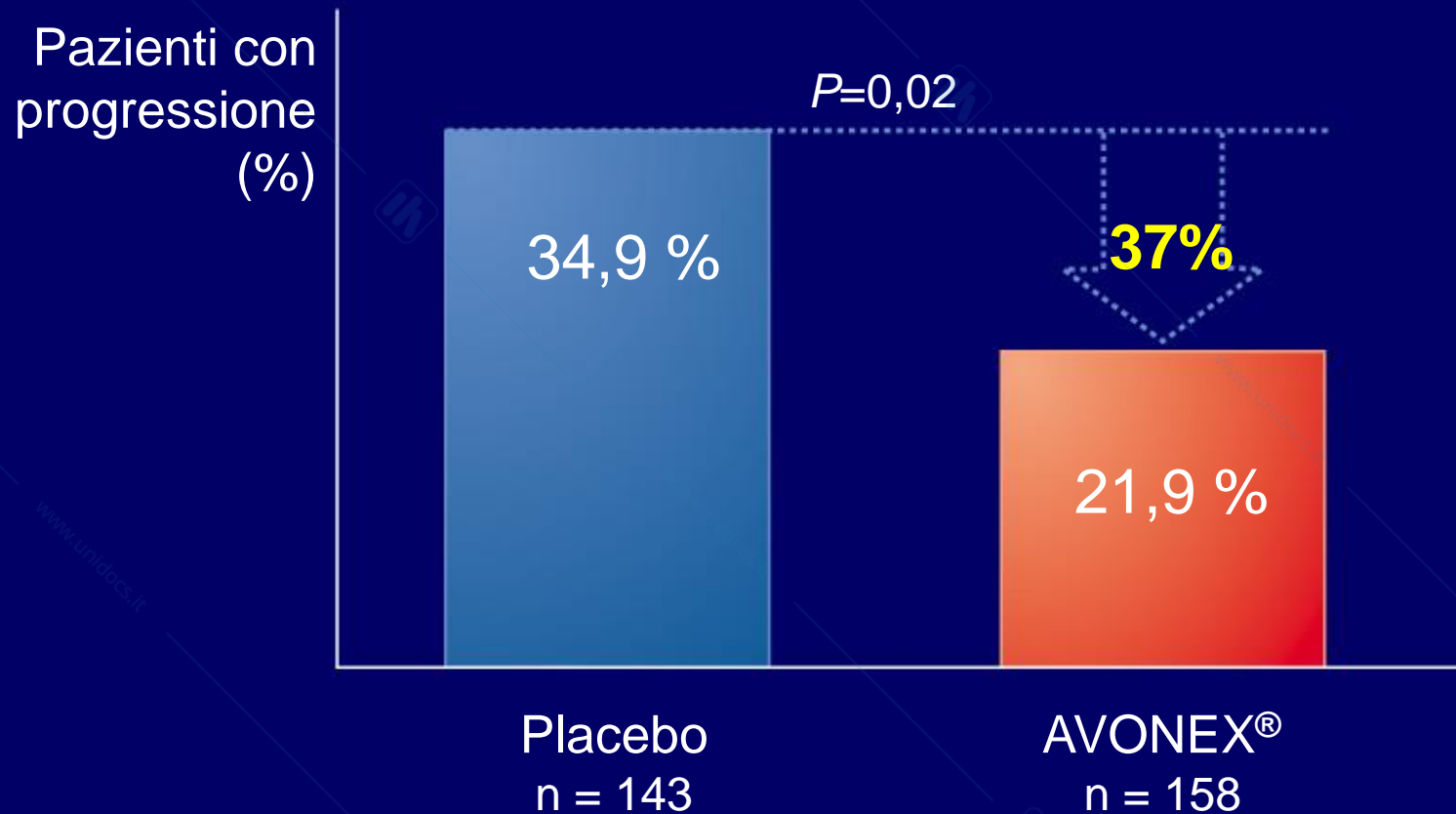
- Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato contro placebo
- 301 pazienti: 158 trattati con 30 µg di AVONEX® e 143 con un placebo, per via intramuscolare (i.m.), una volta la settimana, fino a 2 anni
- Endpoint primario era il tempo trascorso per la comparsa di peggioramento della disabilità
- Lo stato neurologico veniva determinato a intervalli di 6 mesi (o più spesso, in caso di comparsa di nuovi sintomi o di peggioramento)

Jacobs LD. et al. Intramuscular Interferon beta 1-a for disease progression in relapsing Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39 (3): 285-94.



Efficacia clinica di AVONEX[®]

Riduzione del 37% della progressione della disabilità
nella SM recidivante a 2 anni



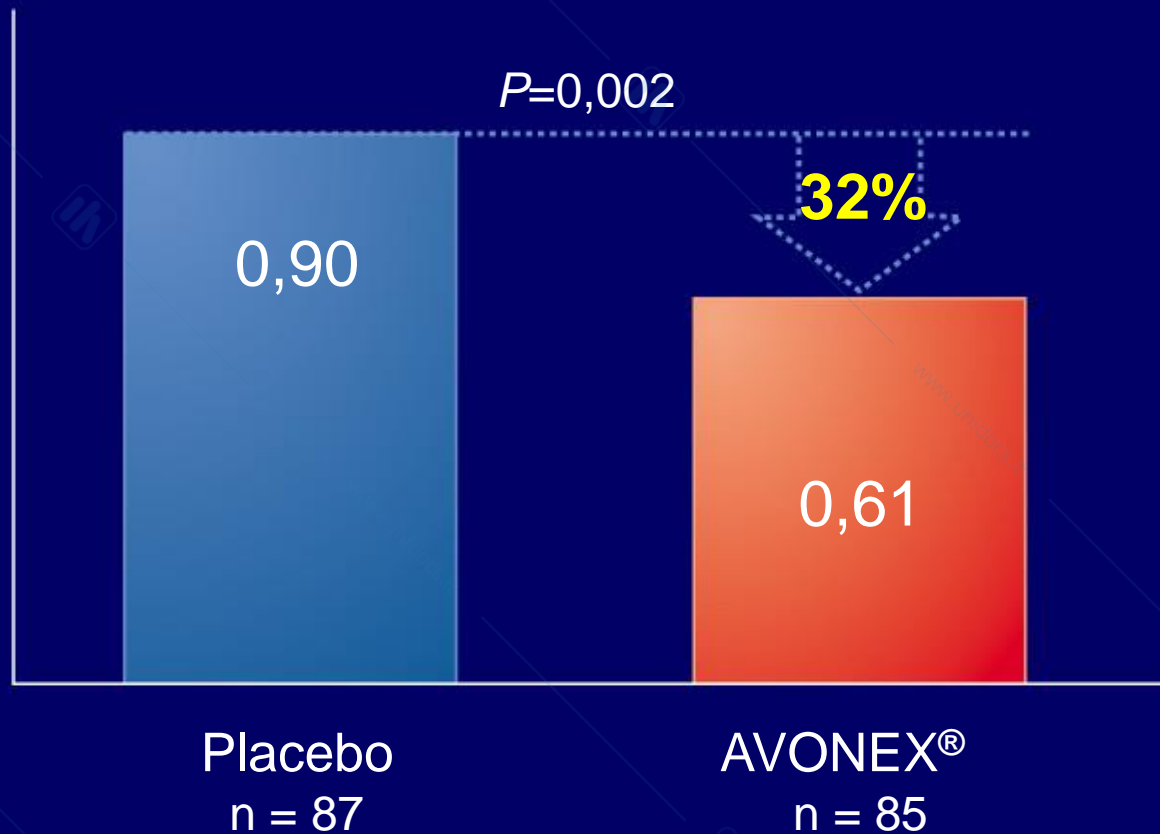
Adattata da Jacobs LD. et al. Intramuscular Interferon beta 1-a for disease progression in relapsing Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 1996; 39 (3): 285-94.



Efficacia clinica di AVONEX[®]

Riduzione del 32% della frequenza di ricadute a 2 anni

Incidenza annuale
di ricadute
(per anno-paziente)



Adattata da Jacobs LD. et al. Intramuscular Interferon beta 1-a for disease progression in relapsing Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 1996; 39 (3): 285-94.

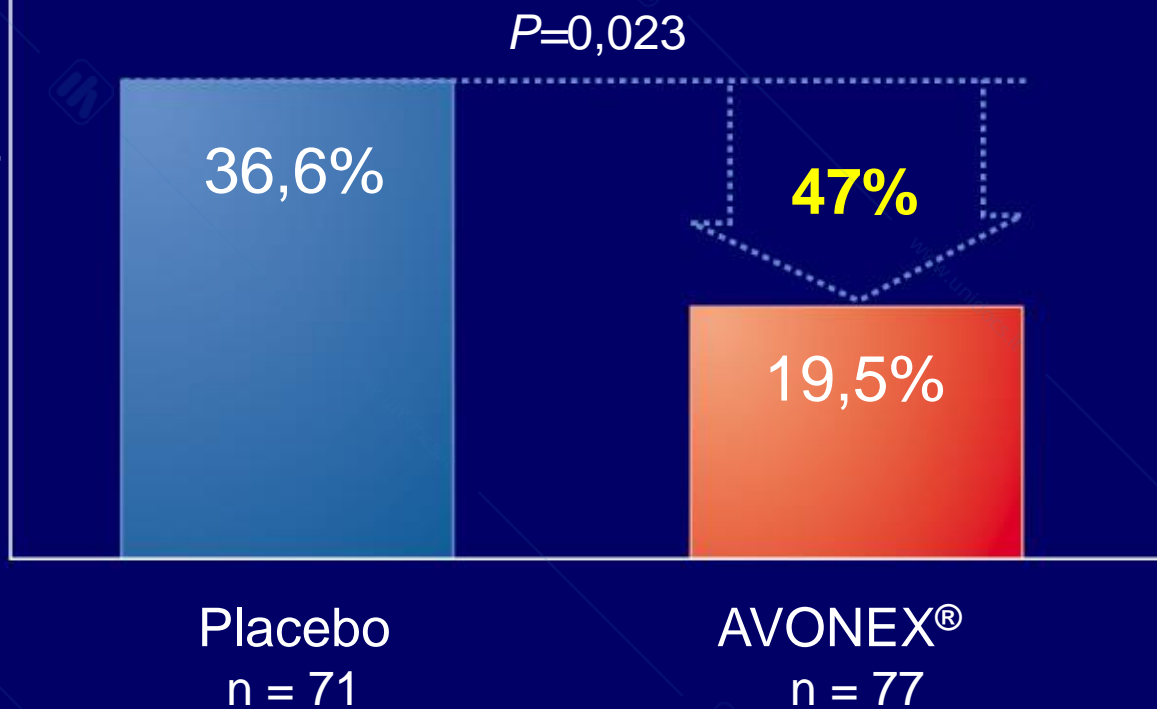


Efficacia clinica di AVONEX[®]

Riduzione del 47% del deterioramento cognitivo a 2 anni

% di pazienti
con deterioramento
vs tempo di
esecuzione
del PASAT

Riduzione del deterioramento cognitivo a 2 anni

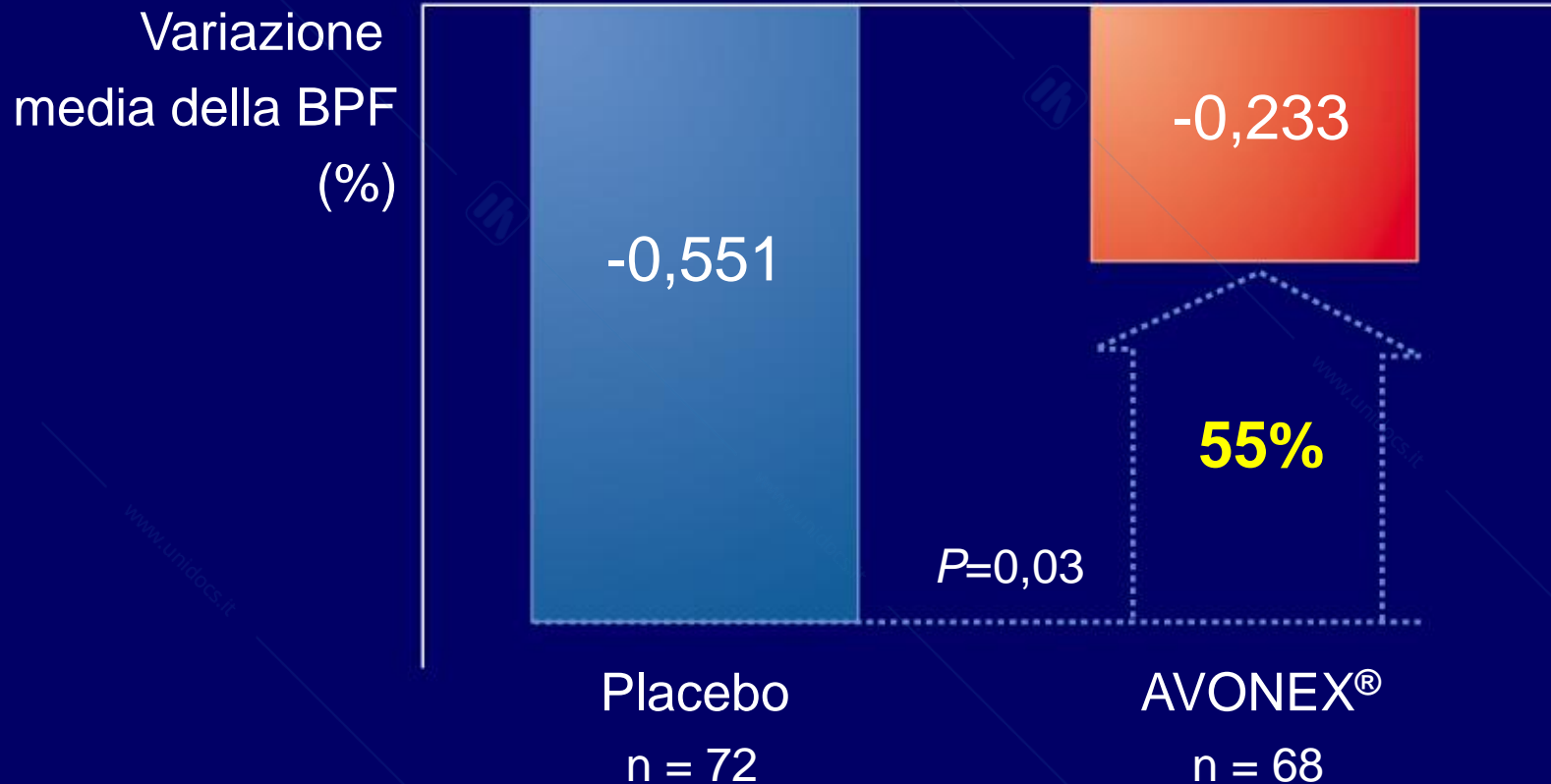


Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD et al. Neuropsychological effects of Interferon beta 1-a in Relapsing Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* Vol 48 N°6. December 2000: 885-892



Efficacia di AVONEX[®] confermata dalla RM

Riduzione del 55% della progressione dell'atrofia cerebrale a 2 anni



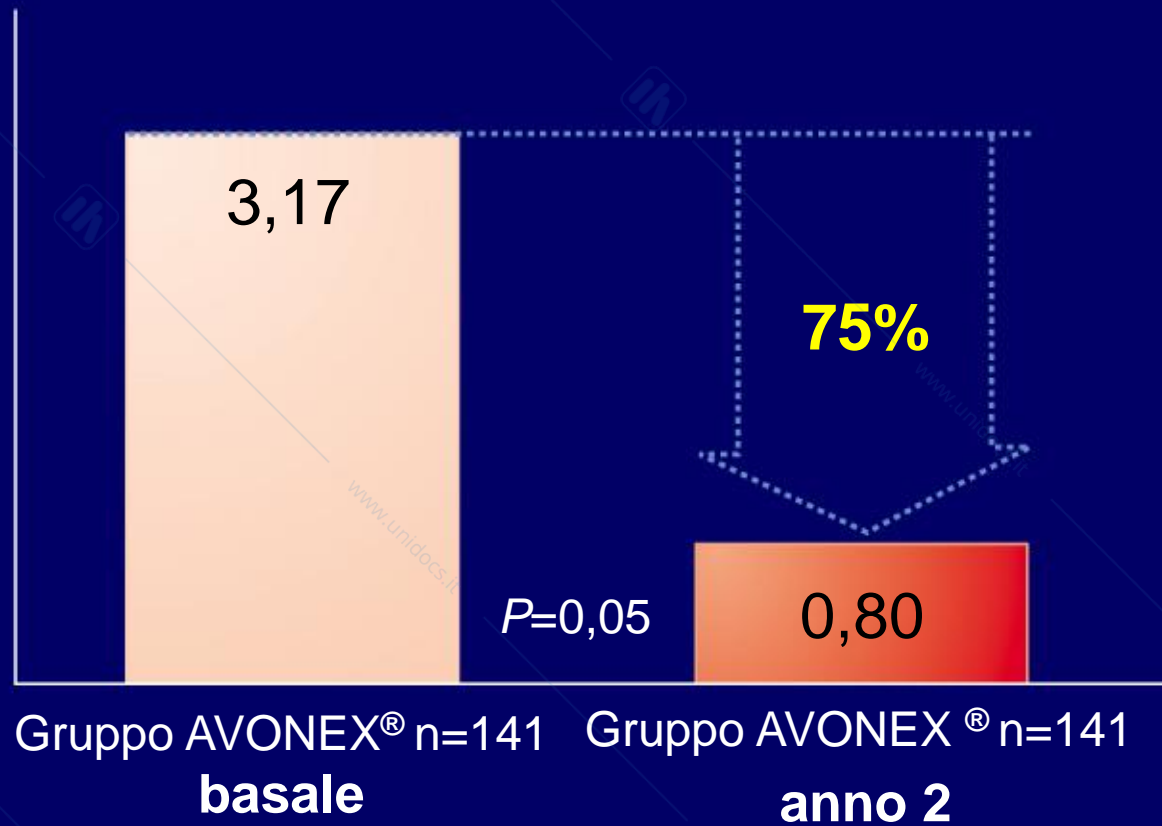
Adattata da Rudick et al. Use of the Brain Parenchymal Fraction to measure whole brain atrophy in RRMS. Neurology 1999; 53(8): 1698-1704.



Efficacia di AVONEX[®] confermata dalla RM

Riduzione del 75% del numero di lesioni T1 captanti il gadolinio (Gd)

Numero
di lesioni T1
captanti il Gd
(media)



Adattata da Jacobs LD. et al. Intramuscular Interferon beta 1-a for disease progression in relapsing Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 1996; 39 (3): 285-94.



Efficacia di AVONEX® dopo il primo evento demielinizzante

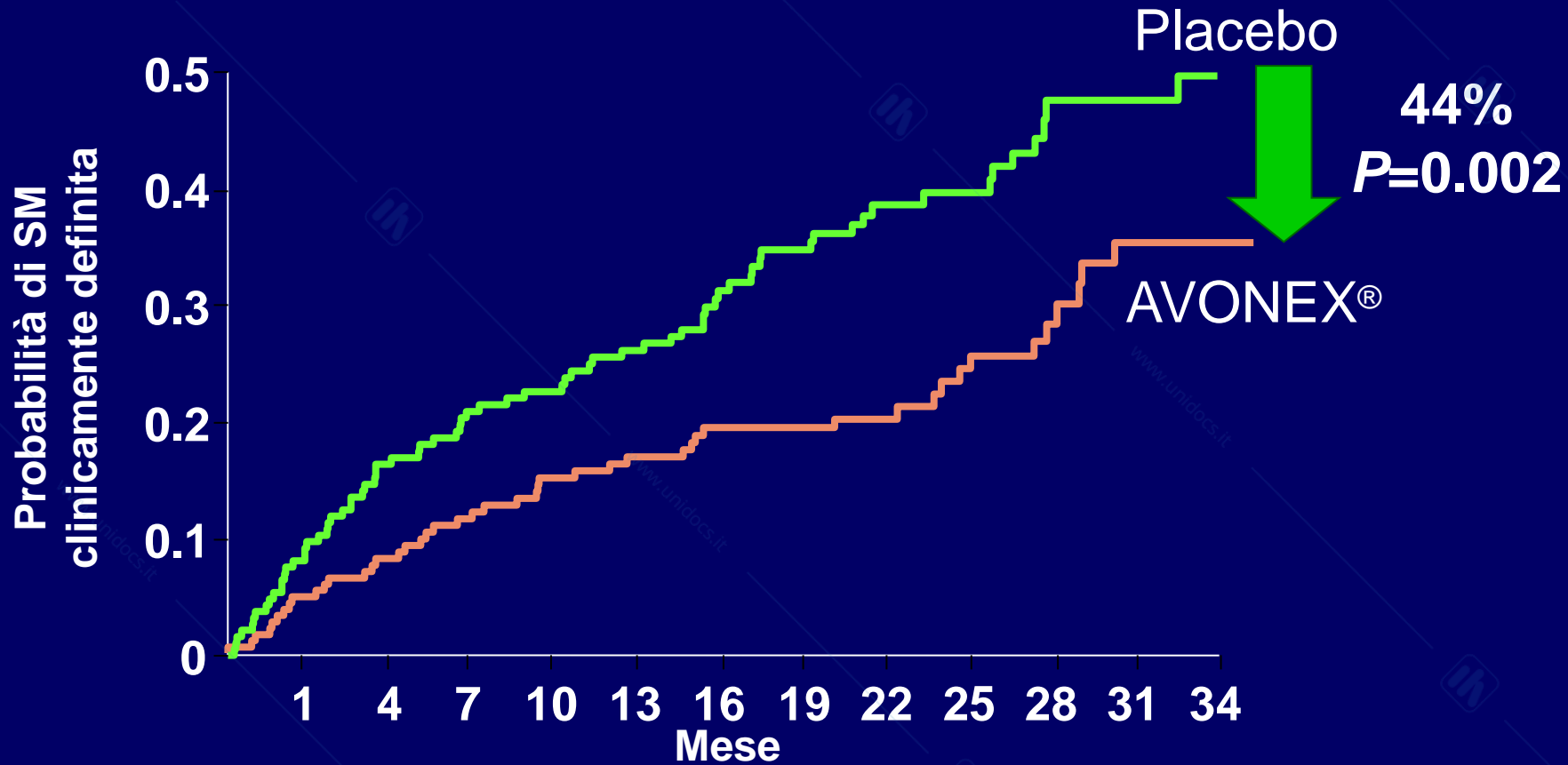
- Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato contro placebo
- 383 pazienti con un primo evento clinico demielinizzante: 193 trattati con 30 µg di AVONEX® e 190 con un placebo, per via intramuscolare (i.m.), una volta la settimana, fino a 3 anni
- Endpoint primario
 - Probabilità di sviluppo di sclerosi multipla clinicamente definita
- Endpoint secondari
 - N° di nuove lesioni T2 iperintense o aumentate di volume
 - Variazioni nel volume delle lesioni T2 iperintense
 - N° e volume delle lesioni captanti il gadolinio

Jacobs et al. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis *N Engl J Med.* 2000;343:898.



Efficacia di AVONEX[®] dopo il primo evento demielinizzante

Avonex[®] riduce significativamente il rischio di sviluppare una SM clinicamente definita

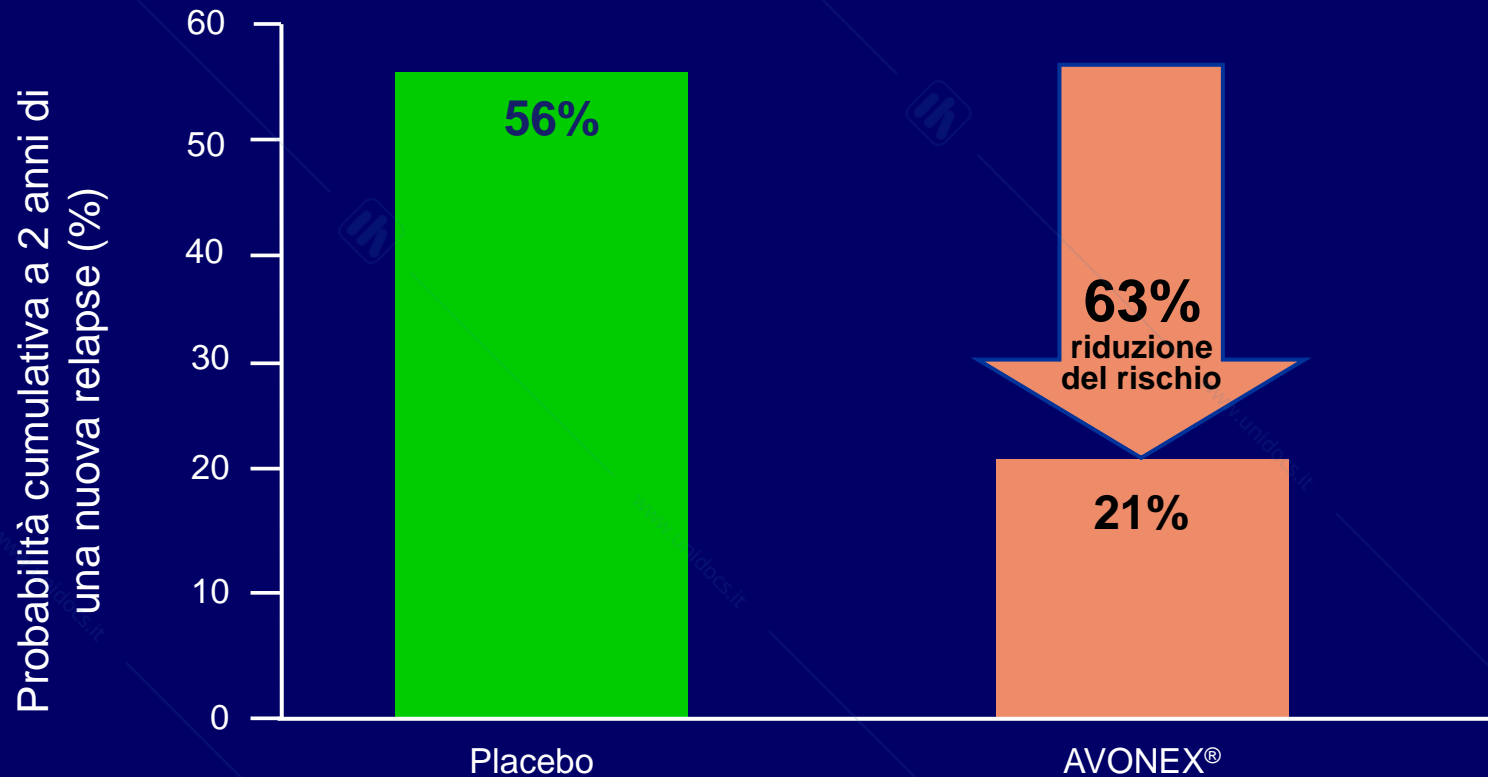


Jacobs et al. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis *N Engl J Med.* 2000;343:898.



Efficacia di AVONEX[®] dopo il primo evento demielinizzante

Avonex[®] riduce significativamente il rischio di sviluppare una nuova relapse nei pazienti **ad alto rischio***



* ≥ 9 lesioni T2 iperintense più ≥ 1 lesione captante gadolinio

AVONEX[®] RCP



Sicurezza di AVONEX®

- Elevata compliance: il 93% dei pazienti hanno completato il trattamento, come programmato
- Sospensione del trattamento a causa di eventi avversi: 4% dei pazienti nello Studio di Jacobs
- Gli effetti collaterali più frequenti (sintomi simil-influenzali) vengono facilmente trattati e diminuiscono con il tempo

Jacobs L..D, e al. Intramuscular Interferon beta –1a for disease progression in relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 1996; 39(3): 285-94.



Sicurezza di AVONEX®

Anticorpi neutralizzanti

- I dati relativi a pazienti trattati con AVONEX® per periodi di tempo fino a 2 anni indicano che circa l'8% sviluppa anticorpi neutralizzanti
- La produzione di anticorpi neutralizzanti raggiunge un plateau dopo 12 mesi di trattamento



Somministrazione di AVONEX®

- Via di somministrazione: iniezione intramuscolare
- Dosaggio: 30 µg (1 ml di soluzione), una volta la settimana
- Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo di essa, si consiglia di assumere un antipiretico analgesico per ridurre i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di AVONEX®. Questi sintomi sono di solito presenti durante i primi mesi di trattamento



Somministrazione di AVONEX®

Componenti il kit

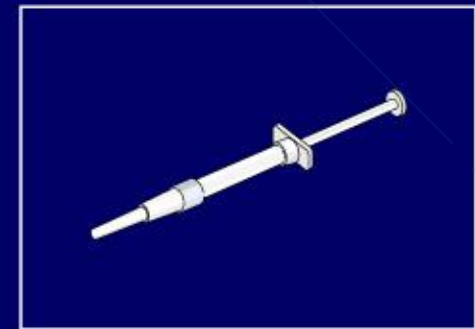
AVONEX® può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C)



AVONEX® dispositivo Bioset



Siringa pre-riempita (solvente)



Ago





Somministrazione di AVONEX®

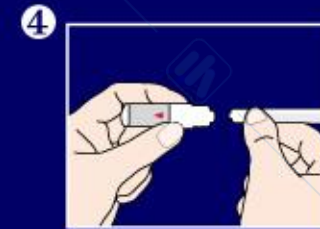
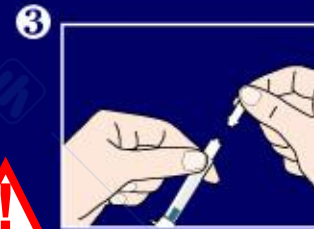
Preparazione dell'iniezione - 1



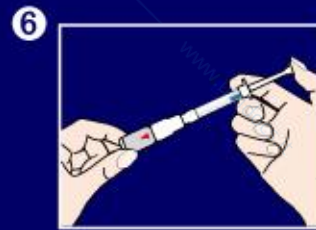
Non toccare
Il punto di connessione



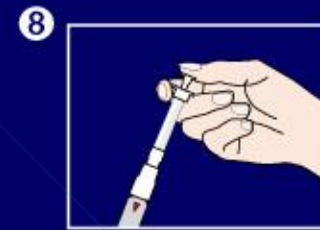
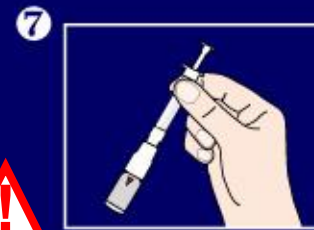
Non spingere
il pistone



Non procedere
fino a quando
si avverte un click



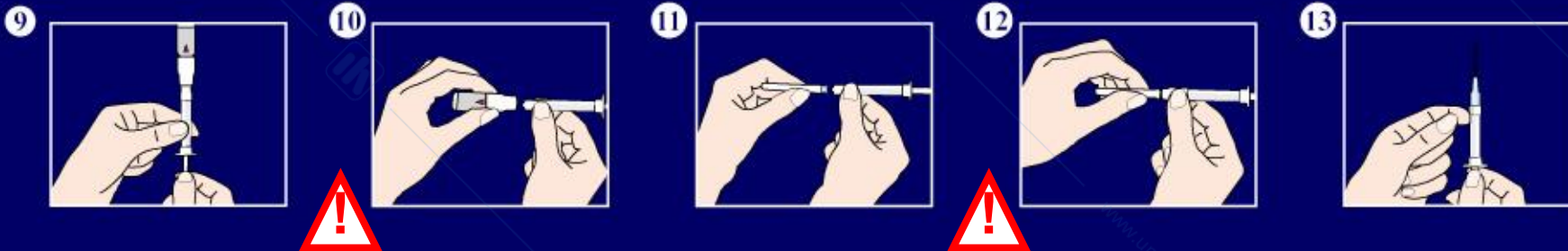
Se la soluzione appare torbida o di colore alterato
o se in essa sono visibili particelle,
il flaconcino va scartato





Somministrazione di AVONEX®

Preparazione dell'iniezione - 2



Non toccare
Il punto di connessione

Non torcere
il cappuccio dell'ago



La soluzione va iniettata il più presto possibile dopo che è stata ricostituita.
Se ciò non è possibile, la siringa e l'ago con il cappuccio protettivo
possono essere conservati in frigorifero per 6 ore



Somministrazione di AVONEX®

Scelta della sede dell'iniezione

Le quattro sedi più comuni per l'iniezione intramuscolare



Parte anteriore
della coscia



Parte laterale
della coscia



Parte superiore
del braccio



Anca

Le sedi migliori per l'auto-iniezione



Parte anteriore
della coscia



Parte laterale
della coscia

Si consiglia di ruotare ogni settimana la sede dell'iniezione

Accertarsi che nella sede dell'iniezione non sia presente irritazione cutanea



Somministrazione di AVONEX®

Le diverse fasi della procedura di iniezione



Pulire la pelle con un batuffolo imbevuto di alcool. Togliere il cappuccio protettivo dell'ago



Con un colpo rapido, inserire l'ago a 90° attraverso la pelle nel muscolo



Una volta inserito l'ago, tirare indietro delicatamente lo stantuffo e controllare se c'è sangue nella siringa; in questo caso, non usarla e ripetere nuovamente la procedura. Se non c'è sangue, spingere lentamente lo stantuffo fino a che la siringa è vuota

Con una mano, stirare fortemente la cute intorno alla sede dell'iniezione. Tenere la siringa verticalmente nell'altra mano



Somministrazione di AVONEX®

Le diverse fasi della procedura di iniezione

4



Tenere il batuffolo imbevuto di alcool vicino all'ago nella sede dell'iniezione ed estrarre l'ago diritto



Mettere l'ago, la siringa e il flaconcino in un contenitore a tenuta



Somministrazione di AVONEX®

Speciali precauzioni per l'uso

- Preesistenti disturbi convulsivi
- Insufficienza renale ed epatica gravi
- Mielosoppressione grave
- Cardiopatie, ad es. angina, insufficienza cardiaca congestizia o aritmia
- Depressione, ideazione suicidaria
- I pazienti devono essere informati:
 - sui più comuni eventi avversi, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale
 - sul potenziale abortivo dell'interferone beta



Somministrazione di AVONEX®

Controindicazioni

- Storia di ipersensibilità all'interferone-beta naturale o ricombinante, all'albumina sierica umana o a qualsiasi altro componente della formulazione
- Disturbi depressivi gravi e/o ideazione suicidaria
- Epilessia con anamnesi di accessi non adeguatamente controllati dal trattamento
- Gravidanza: donne in età fertile che ricevono AVONEX® devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che programmano di avviare una gravidanza e quelle che rimangono gravide mentre assumono il preparato devono essere informate dei rischi potenziali e la terapia con AVONEX® deve essere sospesa
- Madre che allatta



AVONEX[®] sommario

Efficacia

- Riduce la progressione della disabilità (37% a 2 anni)¹
- Riduce la frequenza delle ricadute (32% a 2 anni)¹

Vantaggi

- Riduce la progressione dell'atrofia cerebrale (55% a 2 anni)²
- Riduce il deterioramento cognitivo (47% a 2 anni)³

Sicurezza

- Ben tollerato
- Bassa incidenza di anticorpi neutralizzanti⁴
- I sintomi simil-influenzali diminuiscono di frequenza con la prosecuzione del trattamento⁴

Comodità

- Una volta la settimana, i.m. (iniezione intramuscolare)⁴

(1) Jacobs LD, et al. Intramuscular Interferon beta 1-a for disease progression in relapsing Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39 (3): 285-94.

(2) Rudick et al. Use of the Brain Parenchymal Fraction to measure whole brain atrophy in RRMS. *Neurology* 1999; 53(8): 1698-1704.

(3) Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD et al. Neuropsychological effects of Interferon beta 1-a in Relapsing Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* Vol 48 N°6. December 2000- 885-892.

(4) AVONEX[®] RCP



Bibliografia

- COMPSTON "THE STORY OF MS" In McAlpine's Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- COMPSTON "DISTRIBUTION OF MS" Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- COMPSTON "GENETIC SUSCEPTIBILITY IN MS" Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- COMPSTON "TREATMENT AND MANAGEMENT OF MS" Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- NOSEWORTHY "MEDICAL PROGRESS: MS" NEJM 2000; 343 938-52
- MCDONALD "DIAGNOSTIC METHODS AND INVESTIGATION IN MS" Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- ROITT, BROSTOFF e MALE "INTRODUCTION TO THE IMMUNE SYSTEM" In Immunology Edts Mosby 1985
- YONG "DIFFERENTIAL MECHANISMS OF ACTION OF INTERFERON BETA AND GLATIRAMER ACETATE IN MS" Neurology 2002; 59: 802-808
- MATTHEWS "SYMPTOMS AND SIGNS OF MS" Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- MCDONALD "RECOMMENDED DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MS: GUIDELINES FROM THE INTERNATIONAL PANEL ON THE DIAGNOSIS OF MS" Annals of Neurology 2001 50: 121-127
- POSER "NEW DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MS: GUIDELINES FOR RESEARCH PROTOCOLS" Annals of Neurology 1983 13: 121-127
- KURTZKE "RATING NEUROLOGIC IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS: AN EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)" Neurology 1983; 33 1444-1452
- VUKUSIC "THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS" in Cook "HANDBOOK OF MULTIPLE SCLEROSIS" 3rd Edition Marcel Dekker
- EBERS "NATURAL HISTORY OF MS" Ms 3rd Edition London: Churchill Livingstone 1998
- HOLLIDAY "INTERFERON BETA 1-A A REVIEW OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC POTENTIAL IN MS" Biodrugs 1997 Oct 8(4) 317-330
- JACOBS "INTRAMUSCULAR INTERFERON BETA 1A FOR DISEASE PROGRESSION IN RELAPSING MS" Annals of Neurology 1996; 39: 285-294
- FISCHER "NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS OF INTERFERON BETA 1A IN RELAPSING MS" Annals of Neurology 2000;48: 885-892
- RUDICK "USE OF THE BRAIN PARENCHYMAL FRACTION TO MEASURE WHOLE BRAIN ATROPHY IN RRMS" Neurology 1999 53 1698-1704
- JACOBS "INTRAMUSCULAR INTERFERON BETA-1a THERAPY INITIATED DURING A FIRST DEMYELINATING EVENT IN MULTIPLE SCLEROSIS" NEJM 2000; 13 (28): 898-905
- AVONEX RCP