

# Le Terapie sintomatiche della Sclerosi Multipla

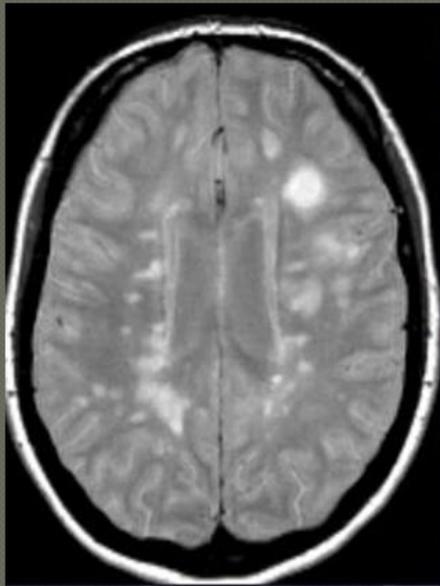


Dott. Luisa Caniatti  
Ferrara, 27 Aprile 2015

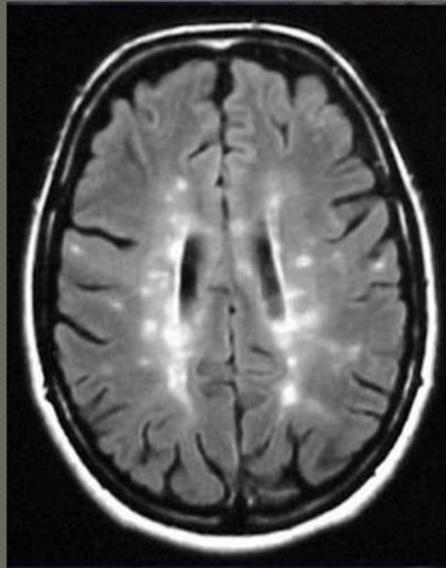
# La Sclerosi Multipla

---

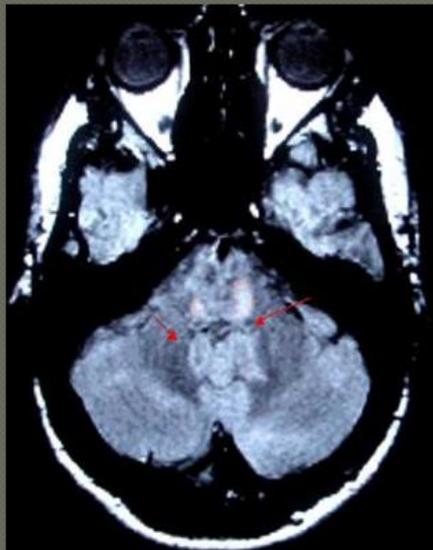
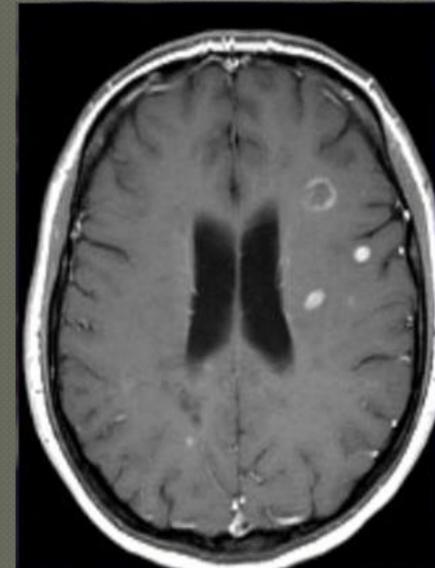
- ◉ Malattia del SNC cronica, autoimmune e progressivamente invalidante
- ◉ E' la patologia neurologica più comune fra i giovani adulti
- ◉ In Italia colpisce circa 68.000 persone, i nuovi casi risultano 1.800-2.000 all'anno con rapporto di incidenza donna/uomo di 2:1
- ◉ Picco d'incidenza fra II-III decade, periodo della vita con un indice di produttività elevato
- ◉ Rappresenta la principale causa di disabilità neurologica nella popolazione adulta dei Paesi occidentali.



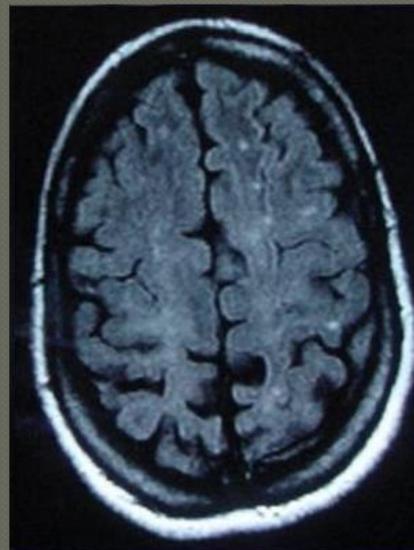
Lesioni periventricolari



Lesioni che assumono  
mezzo di contrasto



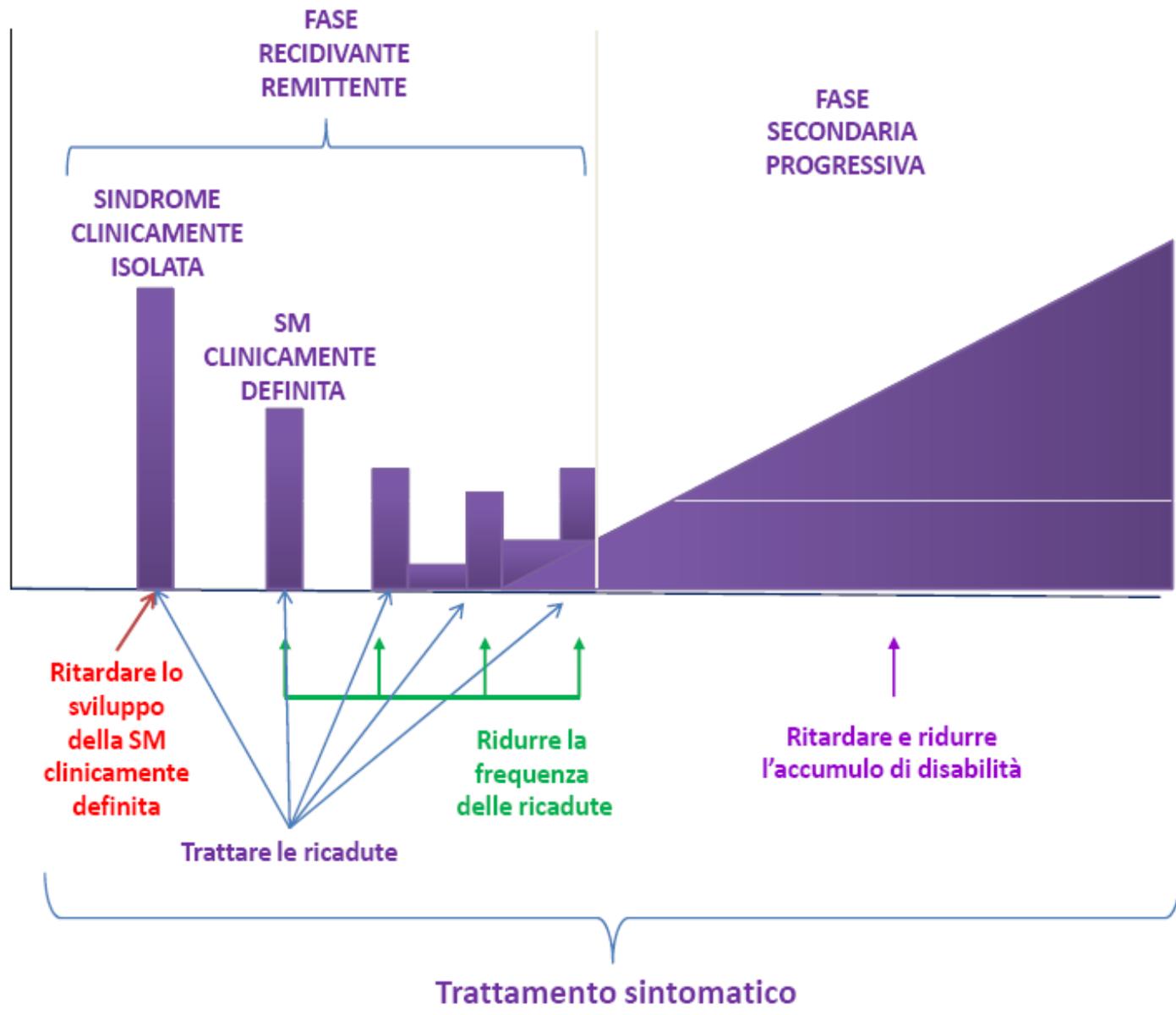
Lesioni sottotentoriali



Lesioni sottocorticali



Lesioni midollari



# MS-Therapy

## Drug-based treatment

## Non-drug-based treatment

### Basic treatments

Interferon-beta  
or  
Glatiramer acetate

### Escalating treatments

Mitoxantron  
or  
Natalizumab  
or  
Fingolimod

### Symptomatic treatments

### Symptomatic treatments

#### Physical therapy

Physiotherapy

Ergotherapy

Logopedics

Rehabilitation

(Exercise?)

#### Others

Sociotherapy

Psychotherapy

# Main symptoms of Multiple sclerosis

## Central:

- Fatigue
- Cognitive impairment
- Depression
- Unstable mood

## Visual:

- Nystagmus
- Optic neuritis
- Diplopia

## Speech:

- Dysarthria

## Throat:

- Dysphagia

## Musculoskeletal:

- Weakness
- Spasms
- Ataxia

## Sensation:

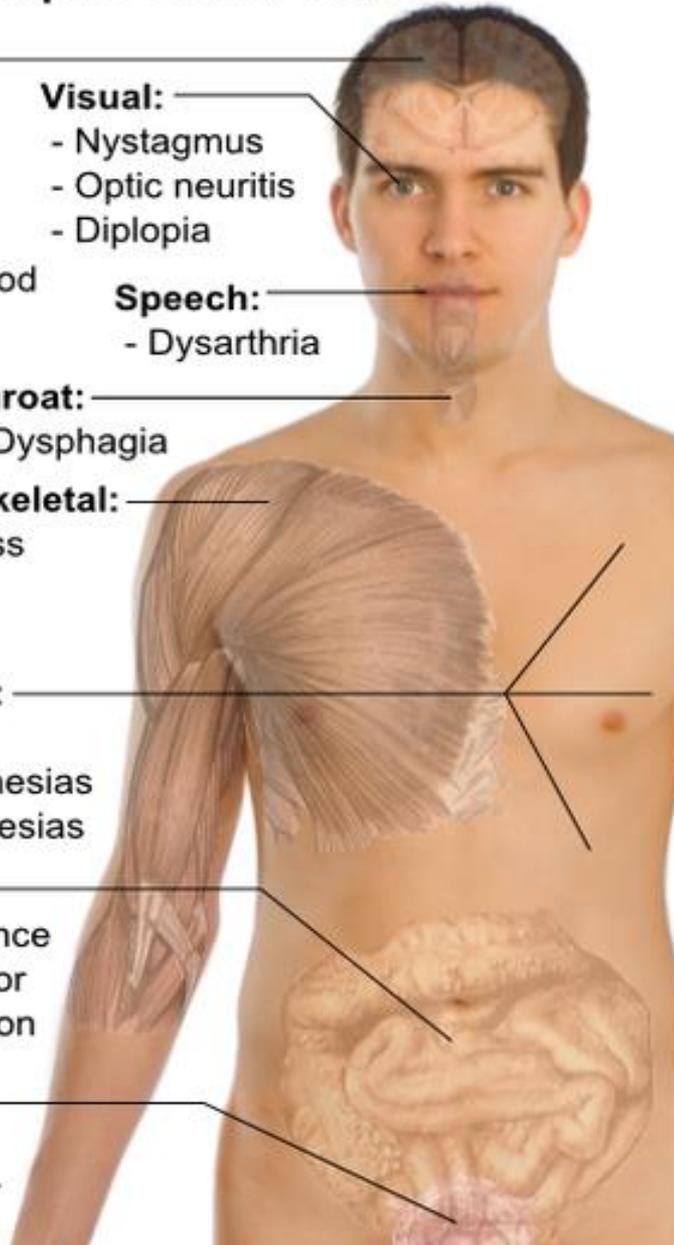
- Pain
- Hypoesthesias
- Paraesthesias

## Bowel:

- Incontinence
- Diarrhea or constipation

## Urinary:

- Incontinence
- Frequency or retention



# Principali sintomi della SM

---

- Fatica
- Alterazione della marcia
- Spasticità
- Alterazioni della sensibilità
- Difetti della coordinazione motoria /equilibrio
- Disturbi visivi (diplopia, nistagmo, ipovisione)
- Depressione
- Disturbi cognitivi
- Dolore
- Tremore
- Manifestazioni parossistiche
- Disturbi sessuali
- Disturbi sfinterici e intestinali

# Le terapie sintomatiche della SM

---

- ◉ Centralità del paziente
  - ◉ Approccio integrato, multi-disciplinare e personalizzato
  - ◉ Riconoscere i sintomi trattabili
  - ◉ Individuare appropriate strategie terapeutiche
- miglioramento della qualità della vita del pt

# Obiettivo della terapia sintomatica

---

Consentire a ciascuna persona affetta da SM di mantenere il più alto livello funzionale possibile, sia in termini fisici che cognitivi.

# Terapie sintomatiche della SM

---

Sintomi più frequentemente trattati e sottoposti a prescrizione medica

1.	Dolore	28%
2.	Spasticità	27%
3.	Disordini dell'umore	16%
4.	Disfunzione vescicale	8%
5.	Fatica	3%

Brichetto, 2003

# Fatica

---

- Definizione:

- “ **soggettiva mancanza di energia fisica e/o mentale** percepita dal paziente come in grado di interferire con le usuali attività”

*Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998*

- Associata a:

- depressione, disturbi del sonno, T°C corporea, disabilità motoria

- Presente in tutti gli stadi della malattia anche nei soggetti senza disabilità.

# Fisiopatologia

---

- Origine centrale
- Suggesto il coinvolgimento di aree **premotorie, supplementare motoria**, talamo, amigdala, **gangli base**
- Ruolo cruciale del circuito striato-talamo-cortico-frontale
- **Funzioni non motorie dei gangli della base** giocano un ruolo cruciale nella fatica centrale
  - **Chaudhuri and Behan, J Neurol Sci 2000**
- Tecniche di neuroimaging funzionale
  - **Filippi, 2002; Tedeschi 2007; Cook, 2007; De Luca 2009.**

“..... Compared with patients without fatigue, **patients with fatigue** demonstrated greater activation of the right premotor area, of the putamen and the dorsolateral prefrontal cortex.....

**Conclusions: Patients with fatigue have greater activation of the motor-attentional network when performing a simple motor task.”**

Specogna I. Radiol Med 2012

- Chaudhuri A, Behan PO (2000) **Fatigue and basal ganglia**. J Neurol Sci 179: 34-42

---

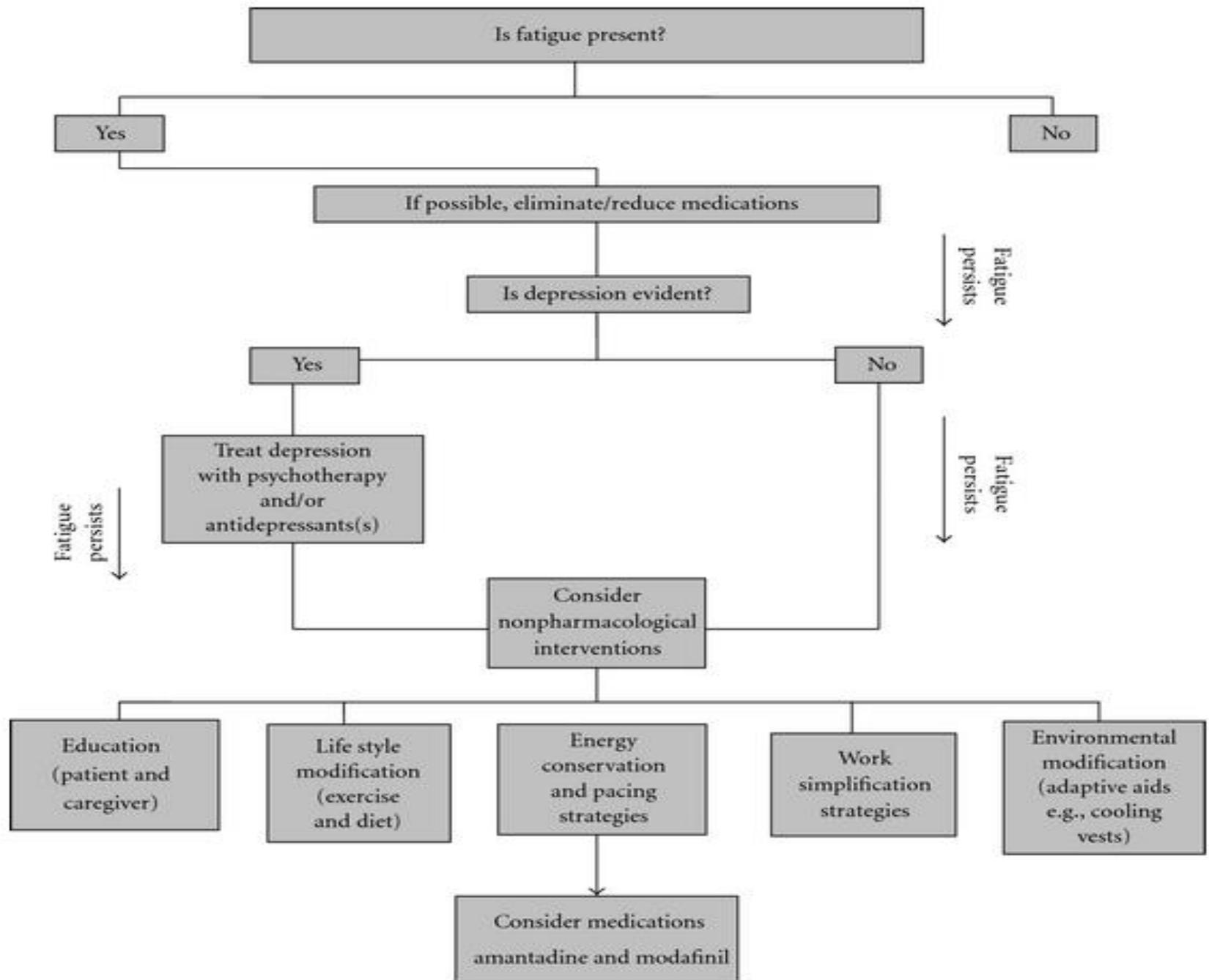
- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M et al. (2002) **Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis**. NeuroImage 15: 559-567
- DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G (2008) **Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI**. J Neurol Sci 270: 28-39.
- Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V et al. (2010) **Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis**. Mult Scler 16: 1220-1228.

# Dati neurofisiologici

---

Durante una contrazione muscolare sostenuta il pt. SM avverte > fatica muscolare

Modificazioni dei circuiti correlati all'attivazione volontaria non sono compensate da un aumento dell'attivazione corticale.



# Trattamento della fatica

---

- ◉ *Non farmacologico* (riabilitazione, terapia cognitivo-comportamentale, training aerobico)
- ◉ *Farmacologico*: amantadina, 3-4 diaminopiridina, pemolina, anti-depressivi, modafinil, fampridina.

# Trattamento farmacologico della fatica

---

- Pochi studi controllati
- Mancanza di strumenti di misurazione omogenei
- Mostrano una certa efficacia:

1. **Amantadina**

2. **4, aminopiridina**^

3. **Modafinil**\*

4. pemolina\*\*

5. **Fampridina**\*\*\*

^ Disponibile come galenico

\* Farmaco registrato per la narcolessia

\*\* Non disponibile in Italia

\*\*\* Approvato da FDA ed EMA

# Farmaci più comunemente usati per la fatica

<b>Farmaco</b>	<b>Dose iniziale</b>	<b>Mantenimento</b>	<b>Dose massima</b>	<b>Effetti collaterali</b>
<b>Amantadina</b>	<b>100mg/dì al mattino</b>	<b>100 mg/dì o 100mg x 2/dì</b>	<b>300 mg/dì</b>	<b>Insonnia</b>
<b>Modafinil</b>	<b>100 mg/dì al mattino</b>	<b>200 mg/dì al mattino o 100 mg x 2/dì</b>	<b>400 mg/dì</b>	<b>Insonnia cefalea</b>
<b>Fampridina</b>	<b>10 mg al mattino</b>	<b>10 mg x 2 al dì</b>	<b>Id.</b>	

# Meccanismi d'azione

---

- ◉ Amantadina : antivirale, libera dopamina
- ◉ Aminopiridine, Fampridina (bloccanti i canali del  $K^+$ ) migliorano la conduzione nervosa
- ◉ Modafinil: sembra svolgere un ruolo permissivo sui recettori alfa1-adrenergici, pur non essendo un agonista diretto o indiretto di tali recettori

# Amantadina. Evidenze

---

- Trial multicentrico, doppio cieco cross-over → piccola ma significativa riduzione della fatica rispetto a placebo

Canadian MS Research Group, 1987

- Trial randomizzato, doppio cieco, a gruppi paralleli → amantadina superiore a placebo e pemolina.

Krupp et al. 1995

# Amantadina

## Revisione Cochrane

---

Sono stati presi in considerazione 4 trial (236 pt trattati)

Conclusioni:

- Efficacia non ben documentata
- Studi di cattiva qualità
- Trend in favore dell'Amantadina
- Farmaco ben tollerato

Taus e coll. 2004, 2005

# Aminopiridina

---

- ◉ È adoperata per ricerca nella caratterizzazione dei sottotipi del canale ionico del potassio
- ◉ Usata per controllare alcuni sintomi della SM, trova indicazione nei disturbi dell'andatura e della mobilità.

# Aminopiridine

---

## 4-aminopiridina e 3-4 diaminopiridina

- ◉ Studio di sicurezza e efficacia a lungo termine:
  - Aminopiridina superiore a DP
  - DP presenta maggiore tossicità (crisi epilettiche)  
Polman, 1994
- ◉ Effetto positivo di DP su fatica e performance motoria  
Sheean, 1998
- ◉ Clinical trial Randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, pt con SM progressiva → 4-AP sicura, positivo trend di efficacia.  
Rossini, 2001

# Aminopiridine

## Revisione Cochrane

---

- ◉ **Obbiettivo: valutazione efficacia /sicurezza**
- ◉ Considerati 26 studi, ammessi 6 Clinical Trials, AP o DAP vs. placebo (198 pt trattati)
- ◉ Scarsa qualità metodologica, eterogeneità dei parametri, no conclusioni definitive, trend favorevole per AP e DAP
- ◉ Possibili gravi effetti collaterali.

Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C.  
Aminopyridines for symptomatic treatment in MS.  
Cochrane Database Syst Rev (4): CD001330. (2001).

# Fampridina

---

- Fampridina SR (**FAMPYRA**), contiene una formula a lento rilascio di 4-aminopiridina, bloccante i canali del K<sup>+</sup> sulla superficie delle fibre nervose
- Bloccando i canali del K<sup>+</sup>, F. riduce la dispersione della corrente ionica attraverso questi canali, prolunga il fenomeno della ripolarizzazione, aumenta la formazione di potenziale d'azione sugli assoni demielinizzati
- L'efficacia di F. è stata valutata nella funzione della deambulazione tramite somministrazione di due test: Timed 25 Foot Walk Test e 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

# Fampridina Effetti collaterali

---

- Infezione delle vie urinarie, insonnia, ansia, sensazione di instabilità, vertigini, cefalea, astenia, parestesie, tremori, dispnea, nausea, vomito, costipazione, dispepsia, disturbi del sonno.
- Indicazione approvata: per il **miglioramento della deambulazione nelle persone adulte con SM e disabilità nella deambulazione con EDSS = 4-7.**
- La dose raccomandata è di una compressa da 10 mg, due volte al giorno, a distanza di 12 ore .
- Dosi maggiori: rischio convulsioni !
- Controindicato nei pt con storia di epilessia.

# Trattamenti farmacologici e non.

## Revisione critica sistematica

---

Sono stati presi in considerazione:

1. "behavioural advice"
2. **farmaci**
3. training
4. riabilitazione
5. terapie alternative

# Trattamenti per la fatica

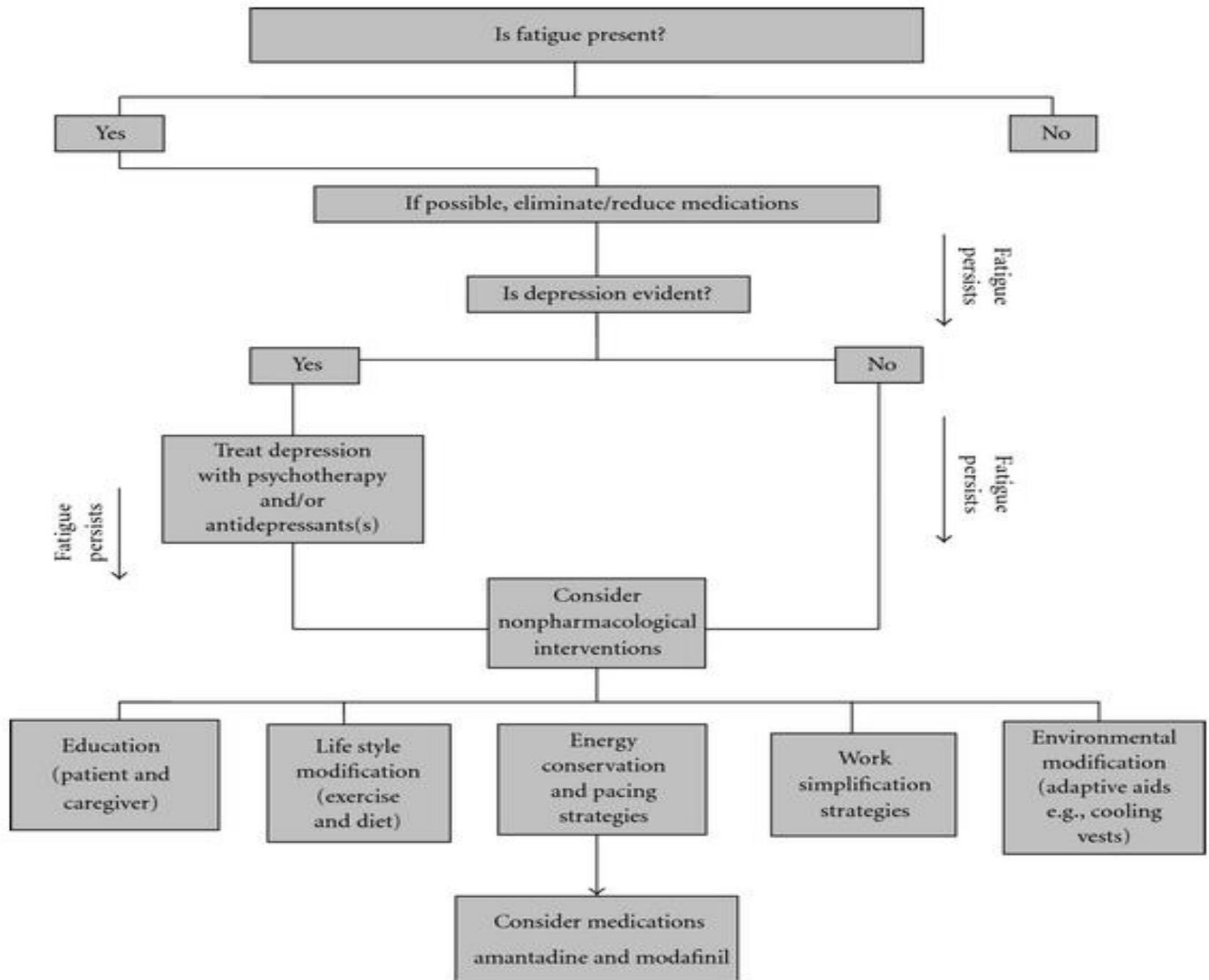
---

- Terapia comportamentale, riabilitazione: no studi randomizzati
- Trend in favore di alcuni Farmaci
- Analisi economica
- Evidenze di efficacia insufficienti, eterogeneità dei parametri analizzati
- **Necessità di nuovi studi.**

# Se la fatica persiste

---

- ◉ Valutare il tono dell'umore, utilizzare farmaci anti-depressivi
- ◉ Migliorare igiene del sonno
- ◉ Approcci non farmacologici
- ◉ Modificazioni degli stili di vita.



# SPASTICITA'

---

- ◉ E' uno dei sintomi più disabilitanti della SM
- ◉ Più del 90% dei pazienti affetti da SM definita presenta durante il decorso segni clinici correlati a spasticità.

# SPASTICITA'

## Terapia

---

### ◉ **Obiettivi**

- ridurre il dolore
- migliorare la funzione
- facilitare la riabilitazione

### ◉ **Farmaci**

- antispastici per uso orale
- baclofen intratecale
- tossina botulinica

# Riabilitazione Razionale ed evidenze

---

- Razionale: empirico
- Sebbene da sola sia insufficiente, la R. deve far parte della cura della SM ad ogni stadio di malattia
- Evidenze: studi controllati, effettuati secondo i canoni dell'EBM, dimostrano che tende a migliorare la disabilità e la QoL
- Ma qual è la R. più efficace? Su quali sintomi? Secondo quali modalità?

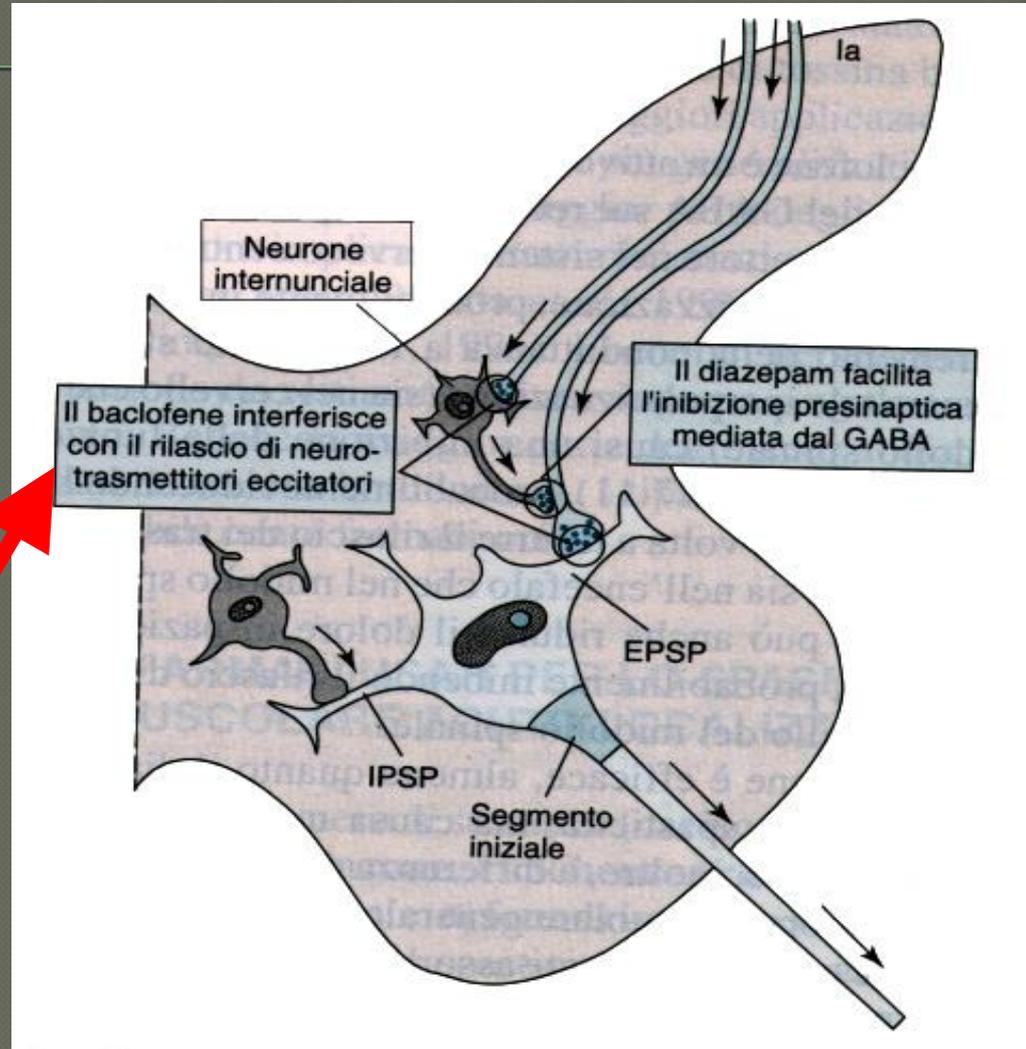
---

# Antispastici per uso orale

- ◉ diazepam (Valium®)
- ◉ baclofen (Lioresal®)
- ◉ dantrolene (Dantrium®)
- ◉ tizanidina (Sirdalud®)
- ◉ clonidina (Catapresan)
- ◉ gabapentin (Neurontin)
  
- ◉ derivati della Cannabis (Sativex)  
(impiego trans-mucosale)

# Baclofen: meccanismo d'azione

- agonista selettivo GABA
- diminuzione input eccitatorio (glutammato, sostanza P)
- effetto sulle vie mono- e poli-sinaptiche



# Baclofen per via orale: effetti clinici ed indicazioni

---

- ◉ Riduzione degli spasmi dolorosi
- ◉ Riduzione dell'iperreflessia
- ◉ Efficace sugli spasmi riflessi involontari di muscoli flessori-estensori delle gambe.

# Baclofen per via orale: effetti collaterali

---

- ◉ **Sonnolenza** (63%), **debolezza** (5-15%), fatica (2-4%), confusione (1-11%), cefalea (4-8%), aumento frequenza di crisi epilettiche (?)
- ◉ Disturbi gastro-intestinali: **nausea** (4-12%), costipazione (2-6%)
- ◉ **S. da astinenza:** convulsioni, allucinazioni, spasticità di rimbalzo

---

# Baclofen per via orale: dosaggio

- ◉ Dose iniziale: 10 mg/die (5 mg × 2)
- ◉ Dose massima: 75 mg/die (25 mg × 3)
- ◉ utilizzati dosaggi quotidiani fino a 100 mg

# Baclofen: le evidenze

---

- Anni '70, primi studi controllati → effetto positivo nel ridurre la spasticità, specie gli spasmi  
(Pinto, 1972; Feldman, 1978)
- CT doppio cieco, cross-over, baclofen a bassa dose, vs. muscle-stretching o placebo → **effetto positivo di baclofen confrontato a stretching o placebo**  
(Brar, 1991)
- CT, doppio cieco, cross-over, Baclofen vs placebo → non effetto significativo su ipertono e cammino.  
(Orsnes, 2000)

# Tizanidina

---

- Agonista recettore alfa-2 adrenergico
- Inibisce release aminoacidi eccitatori da interneuroni pre-sinaptici spinali
- Dose iniziale 2-4 mg → max 36 mg /dì
- Monitoraggio funzione epatica
- Effetti collaterali: sedazione, ipotensione.

# Tizanidina: le evidenze

---

- Alcuni CT documentano efficacia sovrapponibile a quella di Baclofen

Smolenski, 1981; Stein, 1987; Hoogstraten, 1988

- RCT mostra ↓ Ashworth scores nei trattati, no effetto su forza muscolare e su misure di disabilità

The UK Tizanidine Study Group 1994

# Benzodiazepine

---

- ◉ Diazepam farmaco antispastico più antico
- ◉ Meccanismo d'azione: ↓ riflessi mono e polisinaptici a livello spinale
- ◉ CT doppio cieco, cross-over, Diazepam vs Baclofen  
Efficacia : nessuna differenza  
**(From, 1975)**
- ◉ CT in aperto : Clonazepam, Baclofen vs placebo.  
Entrambi efficaci.  
**(Cendrowski, 1977)**
- ◉ BZ efficaci, prescritte in associazione, a bassa dose, rischio depressione SNC.

# Gabapentin

---

- ◉ Introdotto 1994 nella terapia add-on delle epilessie parziali refrattarie
- ◉ Struttura simile al GABA
- ◉ CT doppio-cieco, placebo-controllato, 21 pazienti → efficace.

Cutter, 2000

# Dantrolene sodico

---

- ◉ Derivato dell'idantoina
- ◉ Azione: riduce il rilascio del  $\text{Ca}^{++}$  dal reticolo sarcoplasmatico della fibra muscolare, parziale disaccoppiamento eccitazione-contrazione.
- ◉ Side effects: sedazione, epatotossicità.
- ◉ Uso limitato a causa di tossicità e modesta efficacia clinica.

**Gelenberg and Poskanzer, 1973; Tolosa, 1975**

# Clonidina

---

- ◉ Azione: alfa 2 agonista
- ◉ Clinical Trial in spinal cord injury: efficace
- ◉ Uso limitato: rischio di ipotensione arteriosa

# Farmaci antispastici

## Revisione Cochrane 2003

---

- Sono stati inclusi: 23 RCT controllati e 30 studi comparativi **baclofen, dantrolene, tizanidina, BOTOX, Benzodiazepine**
- Solo 1/3 degli studi impiegava la scala di Asworth
- **Efficacia e tollerabilità mal documentate**
- Nessuna raccomandazione può essere fatta
- Razionale uso degli anti-spastici deve essere meglio definito
- Misure di spasticità più adeguate dovrebbero essere "validate".

# Trattamenti locali

---

- Agenti anestetici locali
- Neurolisi chimica
- Tossina botulinica
- Interventi neuro-ortopedici

# Tossina botulinica: le evidenze

---

- Alto numero di case reports, studi in aperto, piccolo numero di trial

BOTOX migliora:

1. deformità in equinismo del piede
2. rigidità in flessione delle dita mano
3. pronunciata flessione del ginocchio
4. ipertono mm. adduttori
5. dolore

# Baclofen Intratecale

---

- ◉ *Lioresal*® intrathecal
- ◉ Tipica dose intratecale: 0.3-0.5% della dose orale
- ◉ Indicazioni “ministeriali” includono:
  - Spasticità di origine spinale
  - Spasticità di origine cerebrale

# Vantaggi di un "sistema programmabile"

---

- Raggiungere livelli terapeutici ottimali non raggiungibili altrimenti per os
- Ridurre "effetti collaterali"
- Modificare livello della spasticità in certe ore del giorno
- Migliorare la autonomia del paziente, le possibilità riabilitative, il sonno o le altre attività di vita quotidiana

# Considerazioni prima di un impianto

---

- ◉ Valutare le aspettative del paziente e della famiglia
- ◉ Fornire adeguate informazioni sulle potenziali complicazioni
- ◉ Responsabilizzare il pt : ricarica "pompa" ogni 12 mesi
- ◉ Scelta del sito di impianto: pompa subcutanea in addome
- ◉ Prima dell'impianto di un "sistema ad infusione intratecale con pompa" il paziente DEVE dimostrare una "sensibilità" al baclofen intratecale
- ◉ TEST al BACLOFEN positivo!

# Criteri di INCLUSIONE

---

- Severa, disabilitante spasticità che interferisce su mobilità, attività della vita quotidiana e nursing
- Refrattarietà o scarsa risposta a terapie orali
- Risposta a "test baclofen" con dosi < 100 ug obiettiva, riproducibile
- Spasmi dolorosi
- Motivazione e adesione ad uno specifico protocollo

# Benefici

---

- ◉ Diminuisce "spasticità" e dolore
- ◉ Migliora ADL's
- ◉ Migliora funz. gastroenteriche, vescicali
- ◉ Migliora qualità di vita e sonno
- ◉ Riduce effetti collaterali "intollerabili" con le concentrazioni necessarie per os
- ◉ Possibile associazione con altre terapie generali e/o focali (blocchi fenolici, BoNT, altri medicamenti...)

# Guidelines for ITB Therapy

*(Mov Dis Society)*

---

- ◉ Provare migliori strategie terapeutiche farmacologiche prima di ITB
- ◉ Istituire un programma riabilitativo finalizzato alla nuova terapia
- ◉ Terapia con ITB può causare un rapido e drammatico cambiamento delle funzioni cliniche e dello stato della propria "immagine corporea"
- ◉ Rivalutare il paziente come "nuovo" dopo posizionamento ITB.

# Spasticità. I trattamenti Conclusioni

---

- ◉ Scarsità di evidenze scientifiche
- ◉ Mancanza di linee guida ( tranne ITB intesa come "last resort" )
- ◉ Difficile disegnare algoritmo terapia per spasticità
- ◉ Training, l'esperienza del neurologo influenzano il comportamento nella pratica clinica
- ◉ Essenziale istruire pazienti e caregivers
- ◉ Farmaci orali possono essere di qualche utilità e fornire un certo beneficio.

# Derivati cannabis

---

- ◉ Delta9-tetraidrocannabinolo (THC) principale composto attivo presente nella complessa mistura estratta dalla Cannabis Sativa
- ◉ Non solubile in acqua, effetti collaterali (psicotropi e sistemici)
- ◉ Oggi disponibili alcuni cannabinoidi sintetici, solubili, selettivi e potenti.

# Derivati cannabis

---

Ampia letteratura sulla Cannabis. Primi lavori del 1976, studi non controllati

Ripresa dell'interesse sulla C. grazie a:

1. Identificazione e "cloning" dei recettori al THC nel SNC e nel sistema immunitario
2. Scoperta degli endocannabinoidi, ligandi per i recettori alla C.
3. Rilievo dell'efficacia dei C. in un modello di EAE.

# Derivati cannabis

---

- I derivati della C. possono migliorare sintomi quali **spasticità e dolore**
- Difficoltà a pianificare questo tipo di studi  
Polman, 2004
- Studio CAMS: trial multicentrico, randomizzato, placebo-controllato su 30 pt trattati
  - No vantaggi obbiettivi su spasticità, migliore opinione del pt. rispetto alla malattia, riduzione del dolore  
Zajicek, 2003.

○

**Nabiximols (THC/HCBBD  
oromucosal spray,  
SATIVEX)**

---

## **THC:CBD spray and MS spasticity symptoms: data from latest studies.**

**Eur Neurol. 2014;71 Suppl 1:4-9. Rekand T.**

“New clinical experience with 9-delta-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) oromucosal spray (Sativex®) involving more than an additional 1,000 patients with MS spasticity (approximately 150 in clinical studies and 900 in post-marketing surveillance studies) have become available in 2013 and are reviewed.

We demonstrated that it was not associated with cognitive decline, depression or significant mood changes... Furthermore, in a prospective observational pilot study, THC:CBD oromucosal spray did not adversely influence standard driving ability in patients with moderate to severe MS spasticity.

Other new long term observational data about the use of THC:CBD oromucosal spray in clinical practice are available from patient registries in the UK, Germany and Spain.

It is of interest that in practice average dosages used by patients tended to be lower than those reported in clinical studies (5-6.4 vs. >8 sprays/day), and effectiveness was maintained in the majority of patients.

Importantly, no additional safety concerns were identified in the registry studies which included findings from patients who have been treated for prolonged periods. Thus, these new data support a positive benefit-risk relationship for THC:CBD oromucosal spray during longer-term use”.

# Dolore, parestesie, disturbi parossistici

---

- ◉ Fino agli anni '80 la SM era considerata una patologia con scarsi sintomi dolorosi
- ◉ 2/3 pt sperimenta una o più forme di dolore neuropatico. Sintomo d'esordio !
- ◉ 65% pt assume farmaci antalgici, per lo più inefficaci
- ◉ Trattamento: difficile.

# TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLORE

## ▶ Antidepressivi

- Amitriptilina
- Imipramina
- Inibitori re-uptake 5-HT e NA

## ▶ Antiepilettici

- Fenitoina
- Carbamazepina
- Gabapentin

## ▶ Oppioidi

- Morfina
- Codeina

## ▶ Anestetici

- Anestetici locali

# ANTIDEPRESSIVI - MECCANISMO D'AZIONE

- ▶ **Vie discendenti e ascendenti a partenza dal tronco encefalo (n. rafe magno, locus coeruleus) utilizzano NA e 5-HT**
- ▶ **Ruolo chiave di questi mediatori nella modulazione del dolore neuropatico e nella eziologia della depressione**
- ▶ **Mecc. d'azione : riduzione di ansia e depressione associate a condizioni di dolore cronico.  
Proprietà analgesiche indipendenti dagli effetti antidepressivi.**

# ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI: EFFETTI COLLATERALI FREQUENTI

**Amitriptilina**

**Desipramina**

**Clomipramina**

▶ Sedazione	● ● ●	●	● ●
▶ Anticolinergici	● ● ●	●	● ● ●
▶ Ipotensione	● ● ●	● ●	● ●
▶ Cardiaci	● ● ●	● ●	● ● ●
▶ Crisi epilettiche		●	● ●
▶ Aumento di peso	● ●	●	●

# ANTIEPILETTICI - MECCANISMO D'AZIONE

## ▶ Canali $Na^+$

Fenitoina  
Carbamazepina  
Lamotrigina  
Valproato

## ▶ Canali $Ca^{++}$

Etosuccimide  
Gabapentin

## ▶ Recettori GABA

Barbiturici  
Benzodiazepine

## ▶ Metabolismo GABA

Gabapentin  
Tiagabina  
Vigabatrin  
Valproato

## ▶ Recettori glutammato

Felbamato  
Topiramato  
Carbamazepina

## ▶ Metabolismo glutammato

Gabapentin

# ANTIEPILETTICI

## EFFETTI COLLATERALI GRAVI

	CBZ	VPA	LMG	GBP
▶ <b>Anemia aplastica</b>				
▶ <b>Epatotossicità</b>				
▶ <b>Pancreatite</b>				
▶ <b>Steven-Johnson</b>				
▶ <b>Endocrini</b>				

# Tremore

---

- ◉ Movimento oscillatorio, involontario ritmico delle estremità degli arti, spesso associato a disturbo dell'equilibrio, coordinazione motoria e disartria
- ◉ Tremore d'azione, posturale, assiale
- ◉ Scarsi risultati da trattamenti farmacologici e chirurgici. Terapia: frustrante !

# Trattamento

---

→ **Farmacologico:** isoniazide, ondansetron,  
clonazepam, CBZ,  $\beta$  bloccanti, primidone,  
cannabinoidi- tetraidrocannabinolo

*Isoniazide e Ondansetron:* alcune evidenze basate  
su CT

→ **Chirurgico:** talamotomia, DBS (stimolazione  
talamo motorio- nucleo VIM)

→ **Rieducativo**

# Meccanismi d'azione

---

- Isoniazide: inibizione GABA amino-transferasi (enzima coinvolto nella degradazione del GABA)
- Ondansetron: antagonista 5 - HT

# Evidenze a favore/sfavore dei trattamenti

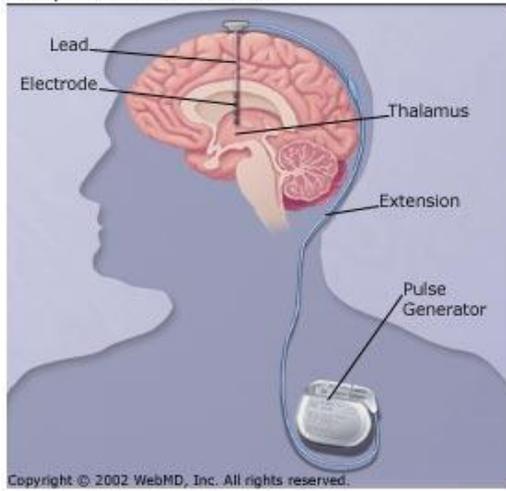
---

- ◉ No evidenze di livello 1
- ◉ Pochi studi controllati
- ◉ Complessità, costi, implicazioni etiche
- ◉ Tecniche di rilievo dei risultati: disomogenee e non validate

# Implicazioni pratiche

---

- ◉ First line: trattamento farmacacologico
- ◉ Riabilitazione



# DBS talamica ?

- Stimolazione del Vim (N. intermedio ventrale): efficace, reversibile, bassa incidenza di complicanze, possibilità di stimolare bilat.
- Adeguata selezione dei pt
  - Migliori risultati se pt. meno gravi
  - no se disturbi cognitivi e/o psichiatrici
- Limiti: costi elevati, personale qualificato, adeguato follow up.

# Disfunzione vescicale

---

“Bladder dysfunction in MS can be socially disabling, have negative psychological and economic consequences, and impair patients' quality of life”

**Gael J. Yonnet et coll.  
Advances in the Management of Neurogenic Detrusor  
Overactivity in Multiple Sclerosis.  
Int J MS Care. 2013 ; 15(2): 66–72**

# Disturbi vescicali

---

- Frequenza: 75%
- Sintomi persistenti e invalidanti nel 50%
- **Lesione in sede cervicale:** perdita della soppressione soprasspinale, iper-attività detrusore, urgenza, “urge incontinence”
- **Distruzione via reticolo-spinale pontina:** perdita integrazione m. sfintere est. /m. detrusore → **dissinergia sfintere/detrusore** → incompleto rilassamento sfintere striato.

Lesion location	Type of lesion	Physiological consequence	Symptoms
Suprasacral	Upper motor neuron	Hyperreflexic detrusor and small hypertonic bladder	Failure to store: urinary frequency, urgency, and incontinence
Sacral and infrasacral	Lower motor neuron	Areflexic detrusor, large hypotonic bladder, and tight competent internal sphincter	Failure to empty: urinary hesitancy and retention
Suprasacral, sacral, and infrasacral	Combination of upper and motor neuron syndrome	Detrusor-sphincter dyssynergia	Failure to empty: prolonged voiding, hesitancy, and overflow incontinence with recurrent UTIs

Abbreviation: UTI, urinary tract infection.

**Nervous system lesions and associated bladder dysfunctions.**

# Complicanze

---

- ◉ Frequenti infezioni delle vie urinarie
- ◉ Utilizzare stick per ricerca nitrati e leucociti sulle urine
- ◉ Effettuare con regolarità esame urine e colturale
- ◉ Raro nella SM il deterioramento della funzionalità renale.

# Management disturbi vescicali

---

- Urgenza, aumentata frequenza e “urgenza incontinenza” associata a lieve /moderata paraparesi → ff. **anticolinergici**
- Rischio di aumentare residuo pm in pt con ridotta efficienza dello svuotamento
- Il persistente residuo p.m. agisce come stimolo a contrarre il m. detrusore !!
- No anticolinergici da soli!
- Valutare periodicamente residuo p.m. con Ecografia e/o con cateterismo selettivo.

# ff. Anticholinergici

---

**“Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults”.**

**Madhuvrata P. Cochrane Database Syst Rev. 2012**

“Where the prescribing choice is between oral immediate release oxybutynin or tolterodine, tolterodine might be preferred for reduced risk of dry mouth. With tolterodine, 2 mg twice daily is the usual starting dose, but a 1 mg twice daily dose might be equally effective, with less risk of dry mouth. If extended release preparations of oxybutynin or tolterodine are available, these might be preferred to immediate release preparations because there is less risk of dry mouth. Between solifenacin and immediate release tolterodine, solifenacin might be preferred for better efficacy and less risk of dry mouth. Solifenacin 5 mg once daily is the usual starting dose, this could be increased to 10 mg once daily for better efficacy but with increased risk of dry mouth. Between fesoterodine and extended release tolterodine, fesoterodine might be preferred for superior efficacy but has higher risk of withdrawal due to adverse events and higher risk of dry mouth.

**There is little or no evidence available about quality of life, costs, or long-term outcome in these studies. There were insufficient data from trials of other anticholinergic drugs to draw any conclusions”.**

# Management disturbi vescicali

---

- Se residuo > 100 ml, prima di avviare terapia anti-colinergica, fare ogni sforzo per migliorare capacità di svuotamento
- Non esiste alcuna terapia in grado di ristabilire la normale capacità di svuotamento
- Autocaterismi (2 o più/24 h)

# Trattamento iper-attività del muscolo detrusore

---

## ◉ First-line →

- anticolinergici orali (oxibutinina - Ditropan; tolterodina, bloccante recettori muscarinici- Detrusitol; trospium cloruro - Uraplex)
- anticolinergici orali + cateterismo intermittente pulito

## ◉ Second-line →

- trattamenti intra-vescicali capsaicina, BOTOX
- vasopressina (riduce nicturia)
- cannabinoidi

# Insufficiente svuotamento

---

Se presente dissinergia sfintere-detrusore  
eseguire valutazione urodinamica  
quindi

- Agenti  $\alpha$ 1-bloccanti (prazosin, terazosin, doxazosin)
- Miorilassanti (diazepam, baclofen)
- Cateterismo intermittente pulito.

# Vescica neurogenica iperattiva refrattaria

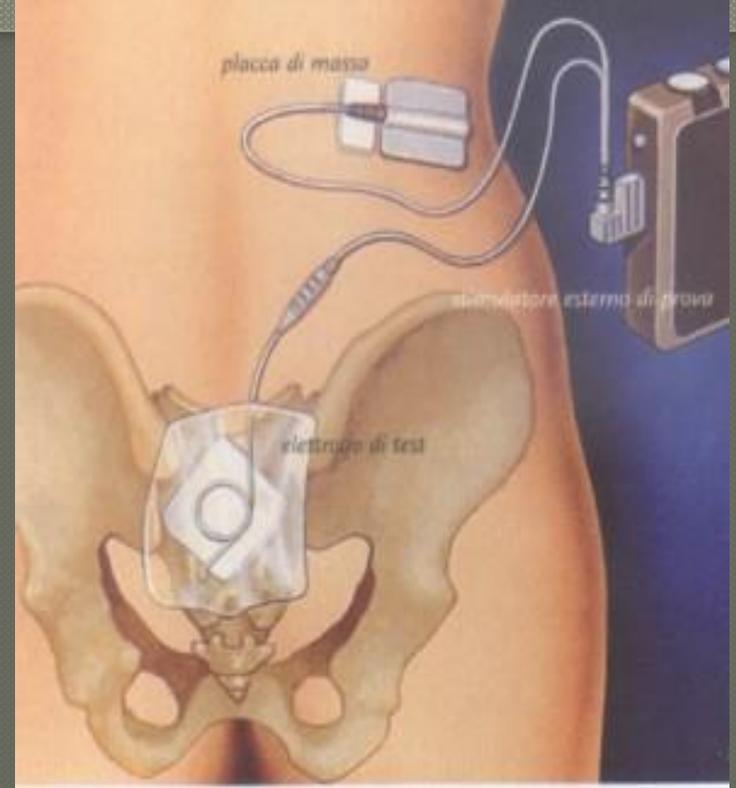
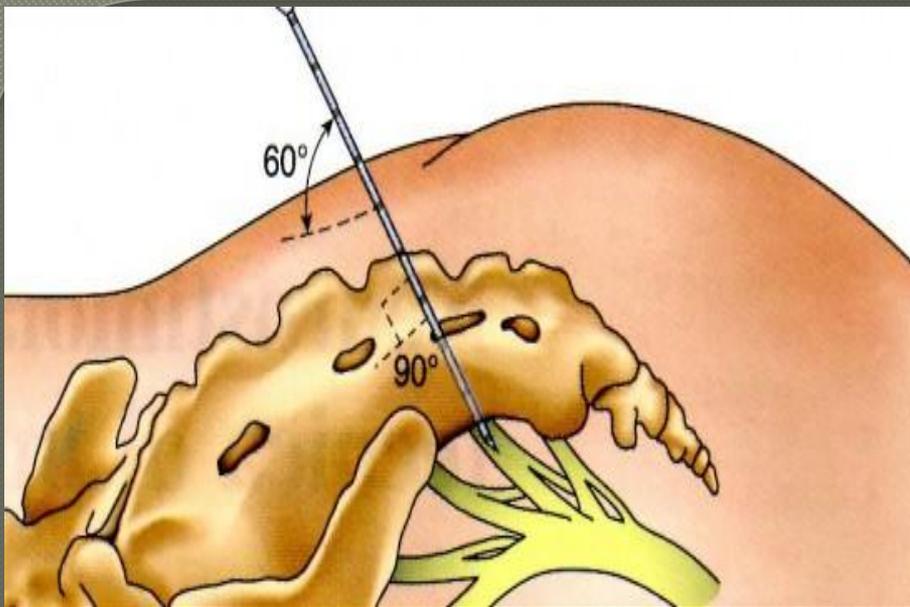
---

- Neuromodulazione pre-sacrale
- FDA-approved for patients with urge incontinence, urgency/frequency, and **non-obstructive urinary retention**
- It involves stimulation of the third sacral nerve with an electrode implanted in the sacral foramen and connected to a pulse generator.

# Disturbi gastroenterologici

---

- ◉ Stipsi
- ◉ Incontinenza fecale



All'inizio degli anni '80, Brindley ebbe l'idea di recuperare le funzioni motorie viscerali di vescica e grosso intestino in pt con lesioni del midollo attraverso l'impianto di elettrostimolatori nelle radici sacrali.

La metodica ha sviluppato campi di applicazione diversi.

L'adattamento della nuova tecnica (neuromodulazione sacrale), a pt senza lesioni midollari, attraverso voltaggi più bassi e stimoli prolungati, tali da renderla più tollerabile, ha consentito l'impianto permanente degli elettrodi attraverso i forami sacrali e il suo impiego prima nel trattamento dei disturbi urinari (vescica instabile e ritenzione urinaria) (Tanaga, 1982 ) e successivamente anche nella incontinenza fecale, resistente alla terapia convenzionale (Brindley, 1990), più recentemente anche nella stipsi cronica (Kenefick 2002).

# Tecnica di neuromodulazione sacrale

---

- Consiste nell'impianto permanente di un catetere elettrostimolatore in prossimità dei nervi sacrali.
- Il punto anatomico più vicino al nervo si raggiunge inserendo l'elettrodo attraverso un forame sacrale, in particolare il terzo.

“Pelvic floor muscles training, electrical stimulation, **bladder** training and lifestyle interventions to manage lower **urinary** tract **dysfunction** in **multiple sclerosis**: a systematic review”.

Gasparid L. et al.

Prog Urol. 2014 Mar;24(4):222-8.

### **CONCLUSIONS:**

“The physical therapy techniques could be effective for the treatment of urinary disorders in multiple sclerosis populations with mild disability .... However, the analyses are based on six studies within only four showed good methodological quality.....”

# Disturbi dell'affettività e della memoria

Terapie farmacologiche e non (es. mindfulness based interventions)

**Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.**

Neurology 2014 Jan 14;82(2):174-81.

**Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D et al.**

“Although pharmacologic and nonpharmacologic therapies are widely used to treat **depressive and anxiety disorders in individuals with MS**, evidence is insufficient to support /refute the use of the antidepressants (Level U)”.

# La terapia farmacologica dei disturbi depressivi

---

I farmaci antidepressivi attualmente disponibili comprendono numerosi composti appartenenti a classi farmacologiche differenti.

Vi sono importanti limitazioni sia di efficacia che di tollerabilità:

- a) latenza nella risposta
- b) risposta insufficiente al trattamento in un terzo circa dei pazienti
- c) completa remissione dei sintomi solo nel 30-40% dei pazienti
- d) effetti indesiderati a breve e a lungo termine
- e) possibilità di interazioni farmacologiche

Alcuni antidepressivi trovano anche indicazione nel controllo di altre patologie quali i disturbi d'ansia, il dolore neuropatico.

- Antidepressivi triciclici (TCA), bloccano la ricaptazione presinaptica di NA e serotonina
  - Amitriptilina, nortriptilina

---

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)
  - fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram,
- Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)
  - Venlafaxina, duloxetina
- Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)
  - Reboxetina
- Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)
  - Mianserina, mirtazapina
- Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)
  - Trazodone
- Inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina (NDRI)
  - Bupropione
- Agonisti melatoninergici
  - AGOMELATINA.

# Conclusioni

---

**Le evidenze scientifiche relative agli studi clinici controllati, alle meta-analisi ed alle revisioni sistematiche hanno documentato una sostanziale equivalenza di efficacia antidepressiva tra i vari farmaci attualmente disponibili, non solo all'interno della stessa classe, ma anche tra classi differenti.**

# Pharmacological treatment for memory disorder in MS.

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec.

He D et al.

## **AUTHORS' CONCLUSIONS:**

We found no convincing evidence to support the efficacy of pharmacological symptomatic treatment for MS-associated memory disorder because most of available RCTs had a limited quality.

**Whether pharmacological treatment is effective for memory disorder in patients with MS remains inconclusive.**

However, there is moderate-quality evidence that **donepezil** 10 mg daily was not effective in improving memory in MS patients with mild memory impairment, but had a good tolerability. Adverse events such as nausea, diarrhoea and abnormal dreams were not frequent but were associated with treatment.

**Ginkgo biloba, memantine and rivastigmine** were safe and well tolerated and no serious adverse effects were reported. Future large-scale RCTs with higher methodological quality are needed.

# Conclusioni

---

- ◉ Scarse evidenze per la maggior parte delle terapie sintomatiche e nessuna linea guida
- ◉ Per trattare efficacemente, è necessaria la conoscenza approfondita della malattia e dei suoi meccanismi fisiopatologici
- ◉ Utilizzare queste conoscenze per pianificare un trattamento adeguato e individualizzato.