



UNIVERSITA DEGLI STUDI DI PISA
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

RISPOSTA TERAPEUTICA A
TETRAIDROCANNABINOLO/CANNABIDILOLO
NELLA SPASTICITA' ASSOCIATA A SCLEROSI
MULTIPLA

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Ubaldo BONUCCELLI

CANDIDATO:

Lorenzo BECHI

Anno accademico 2013-2014

RIASSUNTO

La Sclerosi Multipla è una patologia infiammatoria demielinizzante del SNC. La patologia si presenta sul piano clinico in modo estremamente variabile. Una buona parte dei pazienti sviluppa nel tempo una forma progressiva di decorso, con lento peggioramento dei vari sistemi. Tra questi, il sistema motorio è frequentemente interessato; una delle manifestazioni più frequenti è rappresentata dalla spasticità, soprattutto degli arti inferiori.

Sativex® è un nuovo farmaco atto alla terapia sintomatica della spasticità. Esso contiene due principi attivi, il Δ^9 -tetraidrocannabinolo e il cannabidiolo, entrambi derivati dalla pianta di Cannabis Sativa.

L'obiettivo della nostra analisi retrospettiva è stato quello di valutare la risposta terapeutica a tale farmaco in 35 pazienti, che non avevano precedentemente risposto ad altri trattamenti antispastici.

Per tale valutazione, ci siamo avvalsi di 4 parametri (EDSS, Ambulation Index, test dei 10 metri, NRS per la spasticità), valutati prima e dopo un periodo di terapia di 4 settimane.

Tramite visite ambulatoriali, si è cercato inoltre di valutare la risposta qualitativa e la tollerabilità dei pazienti a tale farmaco.

INDICE

LA SCLEROSI MULTIPA.....	5
Definizione.....	5
Epidemiologia.....	5
Eziopatogenesi.....	6
Istopatologia.....	9
Clinica.....	10
Decorso e prognosi.....	13
Diagnosi.....	17
Terapia.....	20
LA SPASTICITA'.....	22
Definizione e sintomi associati.....	22
Valutazione spasticità e disabilità associata.....	24
Trattamento farmacologico della spasticità.....	27
IL SATIVEX.....	30
Caratteristiche generali.....	30
Meccanismo di azione.....	32
Efficacia clinica.....	34
Effetti collaterali.....	35

Controindicazioni.....	37
Registro AIFA.....	37
VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA.....	39
Materiali.....	39
Metodi.....	45
Risultati.....	49
Valutazione quantitativa.....	49
Valutazione qualitativa.....	55
Efficacia e decorso clinico.....	56
Efficacia in base alla durata di malattia e della spasticità.....	57
Efficacia e posologia.....	58
Efficacia nel lungo termine.....	59
Tollerabilità.....	60
DISCUSSIONE.....	62
CONCLUSIONI.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	67
RINGRAZIAMENTI.....	74

LA SCLEROSI MULTIPLA

DEFINIZIONE

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica del SNC, caratterizzata da aree diffuse di demielinizzazione a patogenesi autoimmune.

La SM fa dunque parte delle malattie infiammatorie demielinizzanti, che risultano caratterizzate da 3 criteri patologici riconosciuti, ovvero 1) perdita delle guaine mieliniche con relativo risparmio degli altri elementi, 2) infiltrazione del SNC da parte di cellule infiammatorie, 3) lesioni che anche macroscopicamente colpiscono prevalentemente la sostanza bianca.¹

EPIDEMIOLOGIA

Come altre patologie a patogenesi autoimmune, anche nella SM la prevalenza è più elevata nelle donne (F/M = 2-3/1).

Il picco di incidenza è unimodale ed è raggiunto intorno ai 30-40 anni. L'incidenza risulta invece bassa in età pediatrica e nell'età avanzata.

Sembra inoltre esistere una correlazione tra malattia e latitudine, essendo la prevalenza di malattia tanto più elevata tanto maggiore è la distanza dall'equatore. In questo quadro, l'Italia si colloca in una situazione medio-alta, con una prevalenza di 60 casi ogni 100000

abitanti². Fanno eccezione Sicilia e Sardegna, dove la prevalenza risulta essere decisamente maggiore, probabilmente in via secondaria a fattori genetici ed ambientali. Tale gradiente Nord-Sud sembra essere parzialmente correlato all'azione della vitamina D e all'esposizione al sole, che, se ridotte, sembrano influire negativamente sull'incidenza di malattia.¹

Tuttavia, sta diventando sempre più accreditato il ruolo predominante dei fattori genetici. La loro importanza è dimostrata innanzitutto da studi su gemelli monozigoti, per i quali l'associazione è superiore al 34%. Inoltre, circa un 15% dei pazienti con MS ha un parente con il solito disturbo.³ Infine, studi su soggetti che hanno migrato da zone ad alto tasso di incidenza verso zone a bassa incidenza, hanno mostrato che essi mantengono un certo grado di predisposizione.

EZIOPATOGENESI

Nonostante l'eziologia ed i meccanismi patogenetici non siano ancora oggi completamente noti, gran parte della comunità scientifica ritiene che la SM sia una patologia autoimmune, alla cui genesi concorrono fattori genetici e fattori ambientali.

Come già accennato precedentemente, il ruolo della genetica è mostrato da studi su gemelli e dalla presenza di storia familiare di SM nel 15-20% dei pazienti malati. Queste correlazione è stata inoltre valutata attraverso saggi di genetica, tramite i quali si è cercato di identificare i geni interessati ed i relativi polimorfismi in grado di

aumentare il rischio di malattia. Tra questi, il primo ad essere stato individuato è l'HLA-DRB1*1501, che incrementa il rischio di 3 volte di sviluppare la malattia. Gli studi facenti parte del GWAS (Genome Wide Association Studies) hanno dimostrato il coinvolgimento di numerosissimi altri geni, come i quelli per l'IL-2, IL-7 e per altre citochine.⁴

Per quanto riguarda invece l'influenza ambientale, i fattori analizzati negli anni sono molteplici. Tra questi, la bassa esposizione ai raggi solari, con conseguente riduzione della concentrazione di vitamina D, è uno dei più indagati, poiché esiste una ben nota correlazione tra malattia e latitudine.⁵ L'altro importante fattore preso in considerazione è una possibile infezione virale, che avrebbe il ruolo di trigger. I virus presi in considerazione sono EBV⁶, HHV-6, VZV, HTLV-1, TTV⁷, *Borrelia burgdoferi* e *Chlamydia pneumoniae*,⁸.

Dal punto di vista puramente patogenetico, la malattia sembra essere innescata da un evento in grado di attivare i linfociti T CD4+ periferici, principali attori del processo patologico, i quali reagiscono contro antigeni presenti sugli oligodendrociti. Successivamente, un secondo evento patogenetico sarebbe in grado di innescare la reazione autoimmunitaria vera e propria, con conseguente danno alla sostanza bianca.

Per descrivere questi meccanismi patogenetici è stato usato un modello sperimentale murino noto come Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). Quest'ultima viene definita come una

malattia autoimmune mediata da linfociti T di tipo Helper, i quali, se stimolati, sono in grado di causare un danno alla mielina.

Grazie a tale modello sperimentale, sono stati identificati alcuni antigeni che sembrano essere oggetto della reazione contro la mielina, quali la proteina basica della mielina (MBP), la proteina mielinica oligodendrocitaria (MOG) e la proteina proteolipidica (PLP).⁹

Recenti studi hanno dimostrato un ruolo centrale per i linfociti Th17, responsabili della secrezione di IL-17 e IL-22, citochine in grado di rendere più permeabile la barriera ematoencefalica. Potrebbe essere proprio un'iniziale migrazione negli spazi perivascolari di questi linfociti Th17, probabilmente coadiuvati da APC, il primo step dell'attacco autoimmune, con conseguente aumento di permeabilità, anche grazie alla secrezione dei INF- α e TNF- α , ed infine distruzione della barriera ematoencefalica, dovuta al processo infiammatorio stesso.¹⁰

Oltre alla risposta cellulo-mediata, anche i linfociti B sembrano avere un ruolo nella patogenesi, dimostrato in primis dalla presenza di immunoglobuline nel liquor. Tuttavia, il ruolo patogenetico di queste Ig resta in dubbio, in quanto esse mancano nella fase iniziale della necrosi degli oligodendrociti.¹¹

Dal punto di vista fisiopatologico, gli assoni privi di mielina conducono gli impulsi elettrici più lentamente, in quanto la mielina stessa è in grado di consentire la conduzione saltatoria, grazie ai nodi di Ranvier. Conseguentemente alla perdita di mielina, l'impulso

rallenta o si blocca. Inoltre, può essere persa la capacità di condurre impulsi ripetitivi, con conseguente rapido esaurimento dell'impulso.¹²

ISTOPATOLOGIA

Dal punto di vista anatomopatologico, la SM presenta caratteristicamente lesioni che riguardano la sostanza bianca, sostanzialmente non valutabili prima di sezionare il pezzo istologico.

Macroscopicamente, il marchio distintivo è la presenza di numerose placche grigiastre, dalla consistenza aumentata, sclerotica per l'appunto. Presentano margini ben definiti e sono variamente sparse nell'interezza della sostanza bianca, con particolare predilezione per le zone periventricolari in prossimità delle vene subependimali, per i nervi ottici e il chiasma, per il tronco encefalico, i peduncoli cerebellari e il midollo spinale.

Microscopicamente, placca attiva e placca inattiva presentano sostanziali differenze. La prima è infatti ipercellulata, con marcata demielinizzazione, relativo risparmio degli assoni e presenza di un infiltrato infiammatorio, particolarmente presente in sede perivascolare, in cui predominano macrofagi, ricchi di detriti mielinici, linfociti T CD4+ e CD8+ e linfociti B. Inoltre, queste placche attive presentano quattro differenti pattern: i pattern I e II presentano margini ben delimitati e le placche risultano centrate sui vasi sanguigni, il primo in assenza di deposizione immunoglobulinica e del complemento, il secondo invece con presenza di queste 2

caratteristiche. I pattern III e IV risultano invece meno definiti, con differente distribuzione dell'apoptosi oligodendrocitaria, diffusa nel tipo III, centrale nel tipo IV.

La placca inattiva presenta anch'essa un certa quota di infiltrato infiammatorio, caratterizzato soprattutto da macrofagi, in particolare ai margini della lesione. In aggiunta, gli astrociti proliferano e danno origine alla gliosi. Nelle placche croniche, anche la densità assonale risulta ridotta, fino al 80%. Per spiegare questo processo di degenerazione assonale sono stati proposti numerosi meccanismi, tra cui il burst ossidativo causato dalla microglia, alterazioni nell'espressione di canali ionici, stress ossidativo per alterazioni mitocondriali o semplice perdita di supporto trofico, legato alla perdita degli oligodendrociti.

Ultima caratteristica anatomopatologica, risulta essere la presenza delle cosiddette "placche ombra", nelle quali sono presenti guaine mieliniche molto assottigliate, probabilmente dovute ad una parziale rimielinizzazione.^{13, 14}

CLINICA

Anche dal punto di vista clinico, la SM è una patologia estremamente varia per quanto riguarda tipologia di manifestazioni, loro durata e gravità. La sintomatologia dipende difatti dall'estensione delle lesioni e dalla sua localizzazione, che possono trovarsi in qualsiasi parte del SNC, andando così a colpire diversi sistemi.

Clinicamente, possiamo distinguere sintomi positivi e negativi, legati a processi fisiopatologici differenti. Il blocco di conduzione, secondario a demielinizzazione e infiammazione, è la principale causa dei sintomi negativi, ovvero con perdita di funzione, come ad esempio paralisi o riduzione del visus. I sintomi positivi, quali parestesie e fosfeni, sembrano invece legati ad alterazioni della membrana assonale, con conseguente ipereccitabilità neuronale.¹⁵

Nella maggioranza dei pazienti che svilupperanno SM, l'esordio è solitamente acuto o subacuto, correlato alla sede colpita, e la sintomatologia tende a scomparire nell'arco di pochi giorni o settimane.

In circa metà dei pazienti, l'esordio è caratterizzato da una sensazione di intorpidimento ed ipostenia agli arti inferiori, per probabile interessamento del sistema piramidale. La durata di tali manifestazioni si esaurisce solitamente nell'arco di ore o giorni e spesso viene trascurato dal paziente.¹⁶

Frequenti all'esordio sono parestesie distali, oltre ad una sensazione di costrizione a fascia a livello degli arti o del tronco, entrambi sintomi legati ad un interessamento dei cordoni posteriori del midollo spinale.

Caratteristico del coinvolgimento cordonale posteriore è inoltre il segno di Lhermitte, conseguente alla flessione del collo, descritto come una sensazione di scossa discendente dalle spalle verso gli arti inferiori.²

Anche la neurite ottica è una delle manifestazioni più frequenti all'esordio di malattia. Classicamente, si presenta come una riduzione del visus monoculare, talvolta preceduta da dolore all'occhio colpito, accentuato dai movimenti oculari. In altri casi, il dolore è concomitante al calo visivo e si localizza caratteristicamente in sede perioculare o retrobulbare. La maggior parte dei pazienti presenta inoltre alterazioni nella visione dei colori (discromatopsia) o scotomi. La neurite ottica è dovuta all'interessamento del nervo ottico o, più comunemente, dei tratti ottici, configurando il quadro della "neurite ottica retrobulbare (NORB)".^{17, 18}

Un altro importante quadro di esordio è la mielite acuta, in cui la lesione si localizza a livello midollare. Le manifestazioni possono riguardare sia il sistema sensitivo che quello motorio, con parestesie ascendenti o paraplegia, ma anche il sistema autonomico, causando in particolare disfunzioni minzionali.¹⁹

Infine, l'esordio di SM si può manifestare con: vertigini e nistagmo, per interessamento delle vie vestibolari; diplopia, per interessamento dei nervi oculomotori; oftalmoplegia internucleare caratterizzata da paralisi del retto mediale nei movimenti di lateralità ma non in quelli di convergenza; alterazioni della coordinazione, per interessamento dei peduncoli cerebellari.¹

Nel paziente con malattia conclamata, la sintomatologia nel tempo si arricchisce con manifestazioni dal carattere progressivo, probabilmente legate alla perdita assonale che si realizza in un lasso di tempo più lungo. Frequente è l'interessamento degli arti inferiori, per

coinvolgimento del sistema piramidale. Il paziente si presenterà con paraparesi/paraplegia e conseguente alterazione della marcia, ipertono spastico, riflessi osteotendinei ipervivaci fino al clono di piede e segno di Babinski.

Più frequentemente che in acuto, è presente una disfunzione vescicale, per deficit del normale controllo inibitorio sul parasimpatico sacrale. Le più comuni manifestazioni sono: urgenza minzionale per ipereccitabilità del muscolo detrusore; sensazione di incompleto svuotamento vescicale, per alterazioni sfinteriche o perdita del controllo dei centri superiori nel favorire la contrazione del detrusore; difficoltà nell'iniziare la minzione; incontinenza. Spesso questi sintomi si associano con disfunzioni sessuali.²⁰

Anche la sfera cognitiva può essere interessata ed in particolare si può avere riduzione dell'attenzione, della velocità di elaborazione, delle abilità visuospatiali, delle funzioni esecutive e della memoria.²¹

DECORSO E PROGnosi

La SM è una patologia dal decorso estremamente variabile ed in particolare riscontriamo 4 pattern.

Il pattern più frequente è la forma *relapsing-remitting* (RR), che colpisce circa l'85% dei pazienti. E' caratterizzata da ricadute (poussée) di malattia, di durata variabile, ma che solitamente raggiungono l'acme in 1-2 settimane. Queste ricadute sono alternate con periodi di benessere, che rappresentano la fase di remissione, in

cui possono però persistere alcuni sintomi sfumati, soprattutto per quanto riguarda manifestazioni correlate con la sensibilità. I periodi intercritici hanno durata che può variare da settimane ad anni. Le ricadute sono talvolta precedute da fattori precipitanti come infezioni, vaccinazioni e traumi.

Circa la metà dei pazienti con forma RR, svilupperà entro 10-20 anni, una forma *secondariamente progressiva*, nella quale la malattia avanza lentamente e continuamente, con o senza fasi di ricaduta. Questa fase rappresenta probabilmente la lenta degenerazione assonale, conseguente alla lesione in fase acuta.²²

Un 15% dei pazienti svilupperà invece una forma progressiva fin dall'esordio di malattia, pattern che viene definito *primariamente progressivo*, in cui possiamo talvolta riscontrare periodi di riesacerbazione o di plateau. Se l'esacerbazione è rappresentata da una vera e propria ricaduta si parla di *forma progressiva con ricadute*.²³

Esistono inoltre delle varianti particolari di SM caratterizzate da andamento iperacuto, come la variante tipo Marburg o la sclerosi concentrica di Balo. Queste sono caratterizzate da un andamento monofasico, in cui le lesioni sono molto estese e edematose, dando anche un effetto massa simil-tumorale, e da una elevata mortalità entro un anno dall'esordio.²⁴

La prognosi è estremamente variabile. Nonostante la malattia abbassi l'aspettativa di vita di 7-14 anni, il decesso è raramente dovuto ad un attacco acuto di malattia. Sono piuttosto le conseguenze della disabilità neurologica, quali infezioni, piaghe da decubito e

impossibilità alla deambulazione, gli aspetti più rilevanti il paziente.²⁵

Sono stati individuati dei fattori prognostici per prevedere la progressione verso la disabilità irreversibile. Questi sono sesso maschile, esordio di malattia in età avanzata, grado di recupero dopo il primo attacco, sintomi motori, presentazione multifocale, decorso progressivo e frequenza delle recidive.²⁶

Per valutare il grado di disabilità viene tuttora comunemente utilizzata la *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*, proposta da Kurtzke nel 1983 (*Tab. 1*) Essa si basa su due fattori: la capacità di deambulazione e i punteggi relativi ad otto sistemi funzionali (funzioni piramidali, cerebellari, del tronco encefalico, sensitive, vescicali e intestinali, visive e mentali), ad ognuno dei quali viene assegnato un punteggio. Verrà così costituita una scala da 0 a 10, dove 0 è assenza di malattia e 10 è morte per SM.²

EDSS = 0	Assenza di obiettività neurologica
EDSS da 1 a 3.5	Pienamente deambulante, con deficit in diverse funzioni, di grado lieve o moderato, con assente impatto sulla sua autonomia
EDSS = 4	Pz autonomo e deambulante per 500m, senza aiuto e senza sosta
EDSS = 4.5	Pz autonomo, con minime limitazione nell'attività quotidiana. Deambulazione per 300m, senza aiuto e senza sosta
EDSS = 5	Pz non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività quotidiana.

	Deambulazione possibile per 200m, senza aiuto e senza sosta
EDSS = 5.5	Pz non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività quotidiana. Deambulazione possibile per 100m, senza aiuto e senza sosta
EDSS = 6	Pz che necessita di assistenza saltuaria o costante (bastone o grucce) da un lato per percorrere 100 metri senza fermarsi.
EDSS = 6.5	Pz che necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi.
EDSS = 7	Pz non in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, e necessita di sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dalla stessa da solo.
EDSS = 7.5	Pz che può muovere solo qualche passo. È obbligato all'uso della carrozzella, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa.
EDSS = 8	Pz che è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. In genere, usa bene una o entrambe le braccia.
EDSS = 8.5	Pz essenzialmente obbligato a letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza, con l'uso abbastanza buono di una o entrambe le braccia.

EDSS = 9	Pz obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato.
EDSS = 9.5	Pz obbligato a letto, totalmente dipendente
EDSS = 10	Morte legata a SM

(Tabella 1 - Expanded Disability Status Scale)

DIAGNOSI

La diagnosi di sclerosi multipla si basa su 2 caratteristiche cardine della malattia stessa, rappresentati da disseminazione spaziale e temporale.

Dal 2001, lo standard di diagnosi si basa sui criteri di McDonald, che integrano parametri clinici e paraclinici con quelli derivati dal neuroimaging. Nel 2005, sono stati aggiunti alcuni aggiornamenti, come ad esempio una riduzione del ruolo dell'esame del liquor e l'introduzione della risonanza magnetica del midollo tra i criteri diagnostici.²⁷

Le tre principali indagini valide per la diagnosi sono la risonanza magnetica, l'esame del liquor e i potenziali evocati.

La *risonanza magnetica* è uno degli strumenti basilari per la diagnosi di SM, in quanto fondamentale per confermare la disseminazione spaziale, essendo in grado di mostrare anche lesioni "asintomatiche". Infatti, la maggior parte delle lesioni a livello encefalico non ha un corrispettivo clinico, in contrasto con quello che succede invece a livello midollare, dove anche una piccola lesione tende a manifestarsi

sul piano clinico. Inoltre, RMN ripetute nel tempo sono utili nel valutare la disseminazione temporale delle lesioni stesse, facilitando così il follow-up del paziente.

Nelle sequenze pesate in T2, le zone di demielinizzazione appaiono come aree iperintense, con localizzazione prevalente in sede periventricolare, nella fossa cranica posteriore e nella porzione anteriore del corpo calloso. Sopprimendo il segnale liquorale, tramite sequenze T2 FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) sono inoltre evidenziabili numerose nuove lesioni in sede iuxtacorticale e periventricolare.²⁸

In T1 le lesioni demielinizzanti appaiono come aree ipointense, che prendono il nome di "black holes", ma solo un terzo di quelle rilevabili in T2 sono individuabili.²⁹

Il principale rilievo dell'*esame del liquor* sono le bande oligoclonali (OCB). Esse rappresentano la sintesi intratecali di immunoglobuline. Sono molto sensibili, il quanto l'80-90% dei pazienti con SM è positivo a tale esame, ma non molto specifiche. Infatti, le bande oligoclonali sono presenti anche nella malattia di Lyme, della neurosifilide, nella ADEM, nella panencefalite sclerosante subacuta. Tuttavia, in caso di storia clinica e neuroimaging a sostegno di SM, l'esame del liquor può confermare la diagnosi. In caso di primo attacco demielinizzante isolato (Clinically Isolated Syndrome), la presenza di OCB ci aiuta a predire la successiva evoluzione a SM conclamata.

Durante l'attacco, l'esame del liquor ci può mostrare una elevazione dei monociti (pleiocitosi) ed elevazione delle proteine liquorali.

L'espressione quantitativa della sintesi intratecale di IgG si ottiene utilizzando funzioni non-lineari, come le formule di Reiber o l'indice di Link ($\text{IgG liquor/IgG siero} \times \text{Albumina siero/Albumina liquor}$, positivo per valori sopra 0,6).³⁰

Come completamento diagnostico, vengono usati anche i *potenziali evocati*, ovvero degli esami neurofisiologici in grado di valutare la risposta del SNC ad uno stimolo sensoriale, analizzando la via nervosa nel suo tragitto, dalla periferia alla corteccia o dalla corteccia alla periferia, come nel caso dei potenziali evocati motori (PEM).

Nell'ambito della SM, vengono utilizzati comunemente i potenziali evocati visivi (PEV), somatosensoriali (PES), motori (PEM) e quelli uditivi, conosciuti anche come Brainstem Auditory Evoked Potentials, da cui l'acronimo BAEPs. Essi hanno un ruolo maggiore nel follow-up e nel monitoraggio di trial clinici, piuttosto che nella diagnosi stessa.³¹

Talvolta, i potenziali evocati sono in grado di localizzare lesioni che nemmeno la RMN riesce ad individuare. Nella maggior parte dei casi, i potenziali visivi sono alterati, seguiti da quelli motori e somatosensitivi. La caratteristica neurofisiologica comune è un aumento del tempo di latenza, legato al rallentamento della conduzione nervosa, ed ampiezza invariata.³²

TERAPIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA

La terapia della sclerosi multipla si base su tre cardini: A) la terapia dell'attacco acuto, per limitare i danni dell'infiammazione; B) la terapia di fondo, per cercare di modulare l'azione del sistema immunitario; C) la terapia sintomatica, per trattare i sintomi secondari alla malattia stessa.

La *terapia dell'attacco acuto*, ovvero nuovo deficit neurologico o suo peggioramento di durata superiore alle 24h in assenza di febbre o infezioni) si basa sull'utilizzo di corticosteroidi. Gli obiettivi di tale terapia consistono nel ridurre la durata di tale ricaduta, ridurre il rischio di deficit neurologico permanente post attacco e ridurre il rischio di nuovo attacchi.^{33, 34} Nei casi in cui la terapia di prima linea con corticosteroidi si accompagna ad un peggioramento della sintomatologia, è consigliabile la plasmateresi.³⁵

La *terapia di fondo* si basa su farmaci che vanno sotto la dizione di Disease Modifying Therapy (DMT). Il ruolo di questi farmaci è quello di migliorare la storia naturale di sclerosi multipla, riducendo il numero di ricadute e migliorando l'outcome per quanto riguarda la disabilità. Si possono distinguere due grandi gruppi di farmaci: i farmaci immunomodulanti e quelli immunosoppressori. La tendenza generale è quella di iniziare la terapia di fondo con uno dei farmaci immunomodulanti, che vengono infatti definiti di prima linea. Tra questi i più utilizzati risultano l'interferone- β e il Glatiramer acetato. Gli immunosoppressori sono invece farmaci di seconda linea, utilizzati in caso di ricadute in corso di terapia immunomodulante. Sono

numerosi i farmaci utilizzati in tal caso, ma tra i più in vista abbiamo il Natalizumab e il Fingolimod.²²

Infine, la *terapia sintomatica* comprende tutti i trattamenti per manifestazioni secondarie alla SM. Tra queste, le più frequenti sono la fatigue, i disturbi urinari, i disturbi gastrointestinali, la disfunzione erettile, la depressione e la **spasticità**, per la quale ci si avvale anche dell'ausilio del Sativex®.

LA SPASTICITÀ

DEFINIZIONE E SINTOMI ASSOCIATI

La spasticità è uno dei sintomi più frequenti nel corso di SM. Essa è definita come una forma di ipertonìa muscolare velocità dipendente, dovuta ad un'ipereccitabilità del riflesso tonico da stiramento. Essa può essere dovuta a numerosi disordini neurologici come la SM, le paralisi cerebrali, l'ictus, patologie neurodegenerative del primo motoneurone, lesioni midollari o encefaliche.³⁶

La spiegazione fisiopatologica di tale ipereccitabilità sembra risiedere nella mancanza di tono inibitorio da parte del motoneurone superiore e liberazione dell'attività antigravitaria del tronco encefalico, con conseguente incremento dell'attività tonica dei motoneuroni gamma. Il tono inibitorio sui motoneuroni gamma è gestito principalmente dal tratto reticolo-spinale dorsale, il quale decorre adiacente al tratto cortico-spinale laterale e, per tale motivo, se vi è una lesione, i due tratti risultano spesso coinvolti contemporaneamente. In ultima analisi, viene perso il normale equilibrio tra segnali eccitatori e inibitori.³⁷

A questa componente neurogena, se ne aggiunge una miogena, dovuta agli adattamenti del muscolo coinvolto alla spasticità stessa. Queste modificazioni sono graduali e difficilmente trattabili una volta instauratesi, in quanto riguardano l'architettura istologica del muscolo stesso. In particolare ad essere modificato è la quantità di tessuto

connettivo adiacente al perimisio, che risulta ispessito fino a tre volte nel muscolo soggetto a spasticità.³⁸

Classicamente, l'ipertono spastico riguarda i muscoli antigravitari (i muscoli flessori per gli arti superiori, quelli estensori per gli arti inferiori). Gli arti superiori tendono ad assumere una posizione flessa e pronata, gli inferiori una posizione in estensione ed adduzione. Il tono è velocità dipendente in quanto movimenti passivi lenti causano assenti o lievi variazioni del tono stesso, mentre movimenti passivi più rapidi causano un aumento della resistenza molto marcato. Se il movimento passivo viene protratto, ad un certo punto l'ipertono cede improvvisamente, manifestazione definita "fenomeno del coltello a serramanico". L'ipertono spastico è inoltre dinamico, in quanto, una volta lasciato libero l'arto, esso riprende la sua posizione iniziale.

All'esame obiettivo neurologico, la spasticità si può associare a segno di Babinski, iperreflessia osteotendinea, con riflessi vivaci ed ampi, e clono, ovvero una serie di contrazioni muscolare involontarie, secondarie ad una tensione brusca e continua del tendine.¹

La spasticità è uno dei maggiori fattori disabilitanti dovuti alla SM. Essa infatti va ad interferire con le attività quotidiane e la deambulazione, interferendo sulla mobilità, sul movimento articolare e dunque sulla qualità di vita del paziente. Gli studi clinici indicano che la spasticità è vissuta in maniera molto soggettiva dai vari pazienti e che soggetti diversi danno differenti significati a tale sintomo e a quanto quest'ultimo incide nella loro vita.³⁹

Inoltre, la spasticità si associa ad altri sintomi, tra cui l'aumento del numero di spasmi dolorosi, che possono essere innescati dal movimento, dalla stimolazione tattile o dall'iperventilazione. Questi spasmi originano dall'iperattività dei motoneuroni a livello del SNC e si manifestano con associato dolore per la stimolazione dei nocicettori a livello muscolare, che rispondono all'eccessiva contrazione. Tuttavia, la sensazione dolorifica non necessariamente si associa ad uno spasmo, ma spesso accompagna la spasticità continuamente. Questo tipo di dolore sembra essere dovuto a recettori stimolati dall'eccesso di lavoro a cui il muscolo contratto è sottoposto. Questo tipo di dolore prende il nome di "dolore muscolare meccanico" e sembra essere inoltre legato ad un danno biologico che si realizza a livello muscolare, quando si prova ad allungare un muscolo tonicamente contratto.⁴⁰

La spasticità si associa inoltre ad un aumentata frequenza di disturbi del sonno (insonnia, spasmi notturni, sonno non ristoratore, sindrome delle gambe senza riposo), conseguenti a dolore e contrazioni, e più frequente disfunzione urinaria, legata ad una perdita del controllo inibitorio da parte del parasimpatico sacrale.^{41, 42}

VALUTAZIONE SPASTICITÀ E DISABILITÀ ASSOCIATA

La spasticità è tuttora una delle condizioni più difficilmente valutabili in maniera standardizzata. Sono state proposte numerose scale di valutazione, tra le quali, il più utilizzato in ambito generale è la *scala di Ashworth*, che valuta lo stato di rigidità muscolare in uno specifico

momento della giornata. Tuttavia tale scala ha due grosse limitazioni: innanzitutto, essa si basa sull'impressione dell'esecutore ed è dunque difficilmente oggettivabile; secondariamente, essa prevede la misurazione in unico momento della giornata, mentre il tono muscolare può subire delle modificazione durante il corso delle ore.⁴³ Per la valutazione della spasticità nei pazienti che utilizzano Sativex®, sono stati pertanto scelti altri tipi di scale, tra cui NRS, Ambulation Index, il test dei 10m ed ovviamente l'EDSS, che non si limitano a valutare l'ipertono spastico, ma quanto questo influisce nella vita di tutti i giorni.

L'NRS (Numeric Rating Scale) è una scala di autovalutazione giornaliera, tramite la quale si chiede al paziente di dare un voto da 0 (assenza di spasticità) a 10 (grado massimo di spasticità) alla gravità della spasticità soggettivamente percepita dal paziente stesso. Non sempre tale scala rispecchia la gravità della spasticità valutabile tramite l'esame obiettivo, ma ci fornisce informazioni su come tale manifestazione influenza la vita del paziente.^{44, 45}

L'Ambulation Index (AI) è invece una scala creata da Hauser nel '83, che valuta la deambulazione del paziente nell'arco di circa 8 metri (25 piedi) ed i supporti di cui necessita.⁴⁶ (Tab. 2)

PUNTEGGIO	CORRISPETTIVO CLINICO
0	Asintomatico
1	Cammina normalmente, ma riferisce "fatigue" che interferisce con attività sportive o altre attività che richiedono sforzo

2	Andatura anomala o episodica sensazione di disequilibrio; l'andatura anomala è percepibile dalla famiglia o dagli amici; il soggetto è in grado di percorrere 8 metri in meno di 10 secondi
3	Cammina indipendentemente; il soggetto è in grado di percorrere 8 metri in meno di 20 secondi
4	Il soggetto richiede supporto unilaterale per camminare; il soggetto è in grado di percorrere 8 metri in meno di 20 secondi
5	Il soggetto richiede supporto bilaterale e per percorrere 8 metri in meno di 20 secondi; oppure richiede supporto unilaterale, ma necessita di più di 20 secondi per percorrere 8 metri
6	Il soggetto richiede supporto bilaterale e più di 20 secondi per percorrere 8 metri; occasionalmente, potrebbe utilizzare la carrozzina
7	Il soggetto percorre pochi passi con supporto bilaterale; non è in grado di percorrere 8 metri; potrebbe utilizzare la carrozzina per numerose attività
8	Obbligato alla carrozzina; capace di spostarsi indipendentemente
9	Obbligato alla carrozzina, incapace di spostarsi indipendentemente

(Tabella 2 - Ambulation Index)

Il *test dei 10 metri*, se eseguibile, rappresenta semplicemente il tempo necessario a percorrere un tragitto di 10 metri senza supporti.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA SPASTICITÀ

Dal punto di vista farmacologico, sono stati approvati numerosi farmaci:

- Farmaci orali (Baclofen, Benzodiazepine, Dantrolene, Eperisone, Tizanidina, Gabapentin)
- Farmaci intratecali (Pompa al Baclofen)
- Farmaci ad iniezione locale (Tossica botulinica)

Il *Baclofen* è l'antispastico più comunemente utilizzato, per via orale o per via intratecale. Esso agisce da agonista GABAergico in grado di inibire il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori a livello di SNC.⁴⁷ Tuttavia, in una percentuale variabile di paziente (25-70%) si presentano reazioni avverse, quali sonnolenza, debolezza eccessiva, parestesie, secchezza della fauci, nausea e vomito.⁴⁸

La *Tizanidina* agisce invece come agonista dei recettori adrenergici α -2 presenti sulla membrana pre-sinaptica, che, se stimolati, riducono il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori. Sembra avere una migliore tollerabilità rispetto al Baclofen. Tra gli effetti collaterali, i più comuni sono sovrapponibili a quelli dati dal Baclofen.⁴⁹

La *Tiocolchiside* è un derivato semisintetico del colchiside, dotato di attività miorilassante. Esercita la sua azione legandosi a recettori

GABAergici e glicinergici stricnino-sensibili, agendo soprattutto a livello soprasspinale.

Nel gruppo delle benzodiazepine, le più utilizzate sono il *Diazepam* ed il *Clonazepam*. Sono anch'essi agonisti GABAergici. Il loro utilizzo è limitato dai frequenti effetti collaterali

Il *Dantrolene* ha invece un meccanismo di azione completamente diverso. Esso inibisce il rilascio di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico, impedendo così che si realizzi la contrazione muscolare. Gli effetti collaterali comprendo sonnolenza, affaticamento, debolezza, capogiri ed effetti gastrointestinali, oltre ad un rischio di epatotossicità.⁵⁰

L'Eperisone ha invece effetto sia sulla muscolatura striata che su quella liscia vasale. L'effetto miorilassante è mediato dall'inibizione della scarica dei motoneuroni. Inoltre il suo vasodilatante, favorisce un buon ricambio ematico a livello dei muscoli contratti. Infine, ha anche un'azione analgesica, agendo come antagonista della sostanza P.⁵¹

Il *Gabapentin* è un farmaco antiepilettico, utilizzato off-label anche per la spasticità. Anche se la sua struttura è simile a quella del GABA, tale molecola sembra non mimarne l'azione. La sua azione è mediata dal rilascio di vescicole contenenti GABA, tramite un meccanismo ancora non chiarito.⁵²

Il *Pregabalin* è un analogo del GABA ed agisce mediante la subunità accessoria (proteina $\alpha 2\text{-}\delta$) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti,

presenti nel SNC, utilizzato soprattutto per il trattamento del dolore neuropatico.⁵³

Il *Naltrexone* è invece un farmaco utilizzato solitamente per il trattamento dell'alcolismo. Tuttavia, a basse dosi, sembra avere un effetto benefico sulla spasticità e sul dolore, grazie alla sua azione mediata dai recettori per gli oppioidi.⁵⁴

La *Tossina botulinica* è utilizzata per il trattamento topico della spasticità, quando questa riguarda un'area non estesa. Essa è una neurotossina prodotta dal *Clostridium Botulinum*, che impedisce il rilascio di acetilcolina, ovvero il neurotrasmettitore alla base del funzione della placca neuromuscolare. Bloccando questa molecola, viene impedita la contrazione muscolare e dunque la spasticità.⁵⁵

SATIVEX[®]

CARATTERISTICHE GENERALI

Il Sativex[®] è un nuovo farmaco per il trattamento della spasticità e dei disturbi ad essa associati, esclusivamente conseguenti a SM, immesso nel commercio nel 2005 in Canada⁵⁶. In Italia, questo farmaco è disponibile dall'Aprile 2013.

L'indicazione clinica prevede che Sativex[®] sia prescritto in pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici e che hanno mostrato un miglioramento della sintomatologia dopo un periodo di prova iniziale.

Esso è costituito da 2 principi attivi, *Δ9-THC* e *CBD* in rapporto 1:1, ricavati da piante clonate, dunque geneticamente identiche, di *Cannabis Sativa*.⁵⁷ Il fatto che tali piante siano clonate permette la standardizzazione del prodotto, a differenza di quello che accade per la *Street Cannabis*, la quale, a causa dell'esistenza di diverse composizioni o modalità di assunzione, non può avere un effetto clinico prevedibile.⁵⁸ L'assunzione della *Street Cannabis* avviene in particolare per via inalatoria, ovvero fumata con o senza tabacco. Questa via di somministrazione è tuttavia caratterizzata da una farmacocinetica variabile e da picchi ematici elevati di THC, che conducono a frequenti effetti psicoattivi o reazioni avverse.^{59, 60}

La via di somministrazione e la composizione chimica di Sativex® consentono invece una farmacocinetica standardizzata, caratterizzata da picchi ematici di THC molto bassi, così da avere una modulazione del sistema endocannabinoide, limitando effetti collaterali e psicoattivi.

Questo farmaco è commercializzato come spray oromucosale, in fiale da 10 ml contenenti una formulazione liquida, sufficiente per 90 erogazioni.

La somministrazione avviene a livello orale, grazie ad un erogatore. E' necessario cambiare il sito di in cui si applica l'erogazione ogni volta che si usa tale farmaco, scegliendo tra la parte interna delle guance o la mucosa sottolinguale. E' importante attendere almeno 15 minuti tra un'erogazione e l'altra, onde evitare effetti collaterali o alterare l'assorbimento del farmaco.

Durante il primo periodo di assunzione di Sativex®, è necessario titolare il farmaco stesso. Nell'arco di 2 settimane, si aumenta il numero di pouf giornalieri progressivamente (*Tab.3*), fino ad un massimo di 12. Non è necessario raggiungere il numero massimo di pouf se gli effetti terapeutici vengono ottenuti per numero di erogazioni inferiore. Dopo 4 settimane, è necessaria una visita di controllo per valutare gli effetti del farmaco e decidere se continuare la terapia.⁶¹

Giorno	Numero di applicazioni spray mattutine	Numero di applicazioni spray serali	(Numero compl. applic. spray al giorno)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

(Tab. 3- Schema di titolazione)

MECCANISMO DI AZIONE

Il Sativex® ha come principi attivi 2 fitocannabinoidi (di derivazione vegetale, in contrapposizione ai cannabinoidi sintetici), ovvero il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) e il *cannabidiolo* (CBD), entrambi in grado di modulare il sistema endocannabinoide umano. La loro composizione chimica è infatti simile a quella degli endocannabinoidi, ovvero i neurotrasmettitori endogeni che controllano tale sistema.

Il sistema endocannabinoide è stato studiato a partire dagli anni '90, successivamente alla scoperta di un recettore endogeno per il Δ^9 -THC, molecola alla base dell'effetto psicoattivo della marijuana. Il primo endocannabinoide scoperto fu l'anandamide (AEA) ed in seguito il 2-arachidonoilglicerolo.

Gli endocannabinoidi sono una classe di lipidi bioattivi, che esplicano la loro azione tramite due recettori associati a proteine G: **CB1-R** e **CB2-R**.

I *recettori CB1* sono prevalentemente presenti a livello del SNC ed in particolare nella corteccia frontale, nei gangli della base, nel cervelletto, nell'ipotalamo, nell'ippocampo, nel nucleus accumbens e nelle vie predisposte alla trasmissione dolorifica. Grazie a questa diffusa localizzazione, i recettori per endocannabinoidi svolgono attività in numerose funzioni, come il movimento, l'appetito, la memoria, le funzioni cognitive, le emozioni e la percezione del dolore. Questi recettori sono presenti soprattutto a livello della membrana pre-sinaptica di neuroni GABAergici, Glutammatergici e Dopamingergici e vengono rilasciati per modulare l'ulteriore rilascio di tali neurotrasmettitori.^{62, 63} I *recettori CB2* sono invece ubiquitari, anche se particolarmente presenti su cellule immunitarie in concentrazioni variabili (linfociti B > cellule NK > monociti > neutrofili > linfociti CD8 > linfociti CD4) e sembrano avere un ruolo nella regolazione dell'infiammazione e del dolore.⁶⁴

L'azione del Sativex® sulla spasticità sembra essere legata prevalentemente all'azione sui recettori CB1. In particolare, il Δ^9 -THC ha elevata affinità per tale recettore e, tramite esso, è in grado di

ridurre l'azione dei neurotrasmettitori eccitatori, agendo sulla membrana pre-sinaptica. Inoltre, svolge attività analgesica, antiemetica, stimolante l'appetito e psicoattiva. Per limitare l'effetto psicoattivo del THC, a cui spesso conseguono effetti collaterali, nella formulazione del Sativex® è inoltre presente il CBD. Questa molecola ha più scarsa affinità per il recettore CB1, ma sembra avere attività anti-psicotica, neutralizzando in parte gli effetti indesiderati, mediati dal THC.⁶⁵

EFFICACIA CLINICA

L'efficacia clinica della terapia con Sativex® è stata valutata in particolare tramite 3 studi clinici, atti a valutare la risposta terapeutica sulla spasticità, gli spasmi, il dolore, i disturbi vescicali ed anche sui tremori.

I primi due studi, entrambi randomizzati e controllati verso placebo, il primo per 6 settimane, il secondo per 14, hanno entrambi dimostrato una riduzione di almeno il 30% del punteggio *NRS per la spasticità*, in numero maggiore nei pazienti sottoposti a Sativex® rispetto a quelli sottoposti a placebo.⁶⁶ Il secondo studio ha inoltre mostrato la sua efficacia in due endpoints secondari, *il test dei 10 metri* ed il *Carer's Global Impression of Change (CGIC)*, oltre a dimostrare un miglioramento di altri sintomi, quali disturbi urinari, spasmi o tremori.^{67, 68} Il terzo studio era invece suddiviso in due fasi: nella fase A, uno studio a singolo cieco, l'obiettivo era selezionare i *responders iniziali*, ovvero i pazienti che traevano beneficio dal farmaco. La fase

B era invece un classico studio randomizzato a doppio cieco controllato verso placebo nei solo pazienti responders, che ha dimostrato il peggioramento dei sintomi nei pazienti passati al placebo ed un mantenimento dei benefici nei pazienti che avevano invece proseguito il trattamento con Sativex®.⁶⁹

In conclusione, Sativex® ha dimostrato efficacia clinica in circa il 50% dei pazienti affetti da spasticità, con riduzione in particolar modo del punteggio NRS. Inoltre, tramite studi prolungati, si è dimostrato il mantenimento della sua efficacia nel lungo termine.⁷⁰

EFFETTI COLLATERALI

Gli studi sull'efficacia clinica sono stati logicamente incrociati con studi sulla tollerabilità clinica del farmaco stesso.

Sativex® tende a causare effetti collaterali in più del 10% dei pazienti nelle prime 4 settimane. Se tali reazioni avverse non si realizzano in questo primo periodo, tendenzialmente non si verificheranno mai in tale paziente.

Gli effetti collaterali più comuni in assoluto sono capogiri (14-30%) e affaticabilità (11-25%). Altri effetti collaterali frequenti sono: sonnolenza, vertigini, nausea, xerostomia, disturbi dell'attenzione, disorientamento, sensazione d'ebbrezza. Gli altri effetti indesiderati sono mostrati nella Tabella 4.^{61, 66-68}

SISTEMA COLPITO	Molto comune >1/10	Comune da >1/100 a <1/10	Non comune da >1/1000 a >1/100
Patologie SNC	Capogiri	Amnesia; disturbi equilibrio; disartria; disgeusia; letargia; compromissione memoria; sonnolenza	Sincope
Patologie sistemiche o legate al sito di somministrazione	Affaticamento	Astenia; senso di ubriachezza; senso di euforia; malessere, dolore nel sito di applicazione	Irritazione del sito di applicazione
Disturbi del metabolismo		Anoressia, maggiore appetenza	
Disturbi psichiatrici		Depressione, disorientamento, dissociazione, euforia	Allucinazioni, illusioni, paranoia, idee suicide, percezione delirante
Patologie dell'orecchio		Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia, ipertensione
Patologie gastrointestinali		Costipazione, diarrea, secchezza delle fauci, ulcere della bocca, nausea, fastidio orale, vomito	Dolori addominali, esfoliazione mucosa orale, stomatite, discolorazione dentale

(Tab. 4 - Effetti collaterali - Sativex® spray oromucosale: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Almirall 2013)

CONTROINDICAZIONI

L'uso di Sativex è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità ai cannabinoidi
- con storia o storia familiare nota o sospetta di schizofrenia o altre malattie psicotiche o altri significativi disturbi psichiatrici, esclusa la depressione associata alla malattia
- che allattano

REGISTRO AIFA

Per il Sativex®, l'AIFA ha reso necessaria la compilazione di un registro elettronico, nel quale devono essere inseriti obbligatoriamente tutti i pazienti. Tale registro ha una finalità epidemiologica, per il controllo del buon uso/appropriatezza del farmaco, ed una economica

Tramite tale registro, è possibile verificare l'eleggibilità all'inizio del trattamento con Sativex® a seconda delle caratteristiche del soggetto.

Per l'eleggibilità sono necessari i seguenti criteri:

- sclerosi multipla (SM) da almeno 6 mesi;
- spasticità da SM da almeno 3 mesi;
- spasticità in almeno due gruppi muscolari nonostante una terapia convenzionale già in atto;

- entità della spasticità residua dopo terapia convenzionale valutata mediante la scala NRS (valore rilevato in 6 misurazioni effettuate in un periodo di 7 giorni) >5

Inoltre, una volta terminate 4 settimane, è necessaria una rivalutazione del paziente per verificare l'eleggibilità alla prosecuzione del trattamento, che prevede invece un solo criterio ovvero una riduzione di almeno il 20% del punteggio NRS. I paziente non eleggibili per la prosecuzione hanno invece diritto al pay-back del costo del trattamento, ovvero l'azienda produttrice si fa carico del rimborso a favore del SSN.

Essendo Sativex® considerato uno stupefacente (Tab. II sez B), la sua prescrizione ha valenza di un mese e deve essere necessariamente prescritto nuovamente di volta in volta. Sempre per tale motivo, tale farmaco può essere prescritto esclusivamente da un neurologo esperto in SM.

VALUTAZIONE RISPOSTA TERAPEUTICA

Per valutare la risposta terapeutica al trattamento con Sativex®, sono stati analizzati, secondo un'analisi retrospettiva, i dati forniti dai pazienti seguiti presso l'Ambulatorio per le Malattie Demielinizzanti della UO Neurologia Ospedale Santa Chiara (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Pisa).

Gli obiettivi dello studio sono:

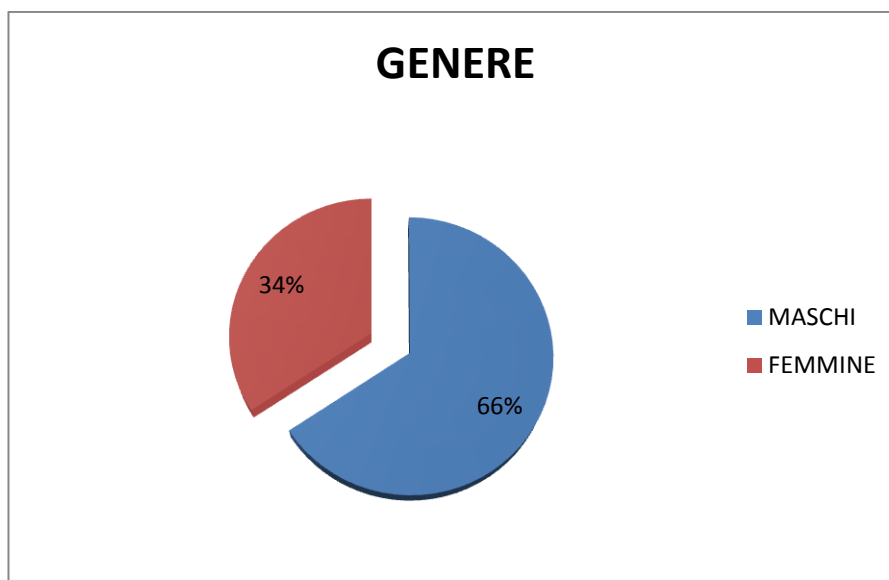
- Descrivere l'efficacia clinica del Sativex® sulla spasticità conseguente a SM, valutando EDSS, AI, test dei 10 metri e NRS.
- Descrivere l'efficacia clinica del Sativex® su altri sintomi associati alla spasticità, quali dolore e disturbi minzionali.
- Descrivere la tollerabilità clinica del Sativex®, valutando gli effetti collaterali sopraggiunti.
- Valutare l'efficacia e la tollerabilità clinica in relazione alla posologia.

MATERIALI

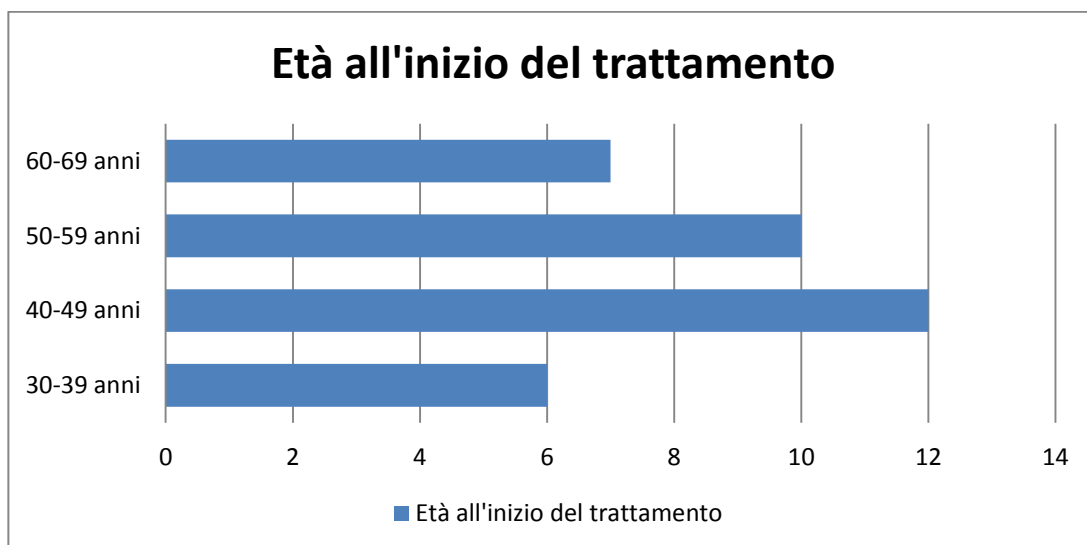
In un periodo di 12 mesi (ottobre 2013-ottobre 2014), sono stati valutati 35 pazienti (23 maschi, 12 femmine), con età media all'inizio del trattamento pari a $48,89 \pm 10,59$ anni e range compreso tra 30 e 69 anni (*Grafico 1*).

Suddividendo i pazienti in fasce d'età troviamo: 6 pazienti nella fascia 30-39 anni (17,14%); 12 nella fascia 40-49 anni (34,29%); 10 nella fascia 50-59 anni (28,57%) e 7 nella fascia 60-69 anni (20%) (*Grafico 2*).

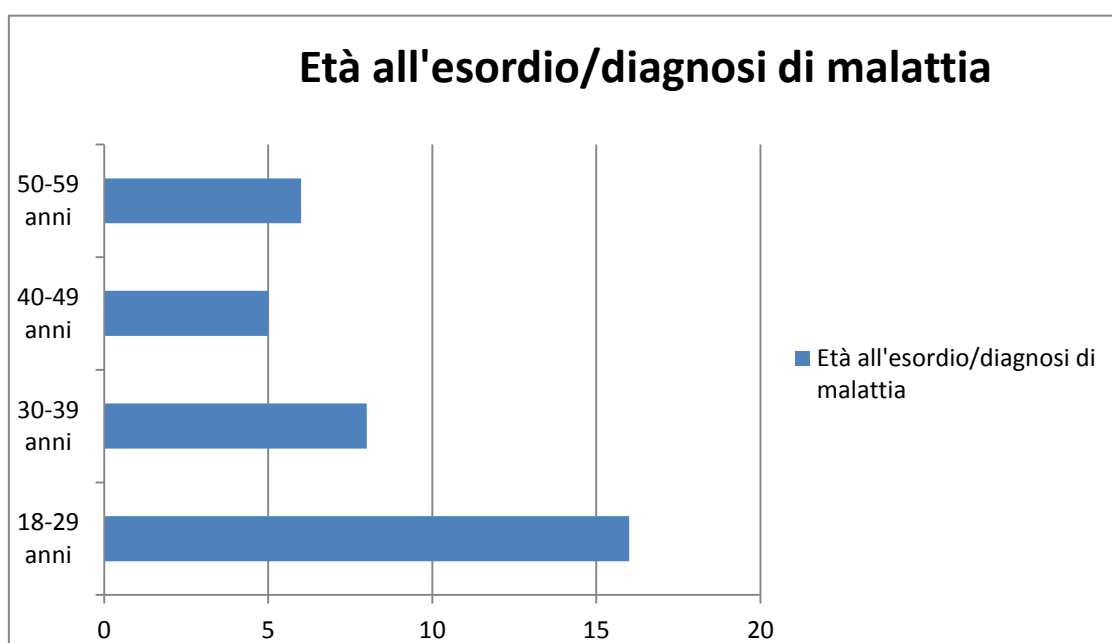
Per quanto riguarda invece l'età all'esordio/diagnosi di malattia, la media è risultata $34,33 \pm 11,68$ anni, con range compreso tra 18 e 54 anni. Di questi pazienti, 16 hanno avuto esordio/diagnosi tra 18 e 29 anni (45,71%); 8 tra 30 e 39 anni (22,86%); 5 tra 40 e 49 (14,29%); 6 tra 50 e 59 (17,14%) (*Grafico 3*).



(*Grafico 1 - Suddivisione pazienti per genere*)



(Grafico 2 - Età all'inizio del trattamento)



(Grafico 3 - Età all'esordio di malattia)

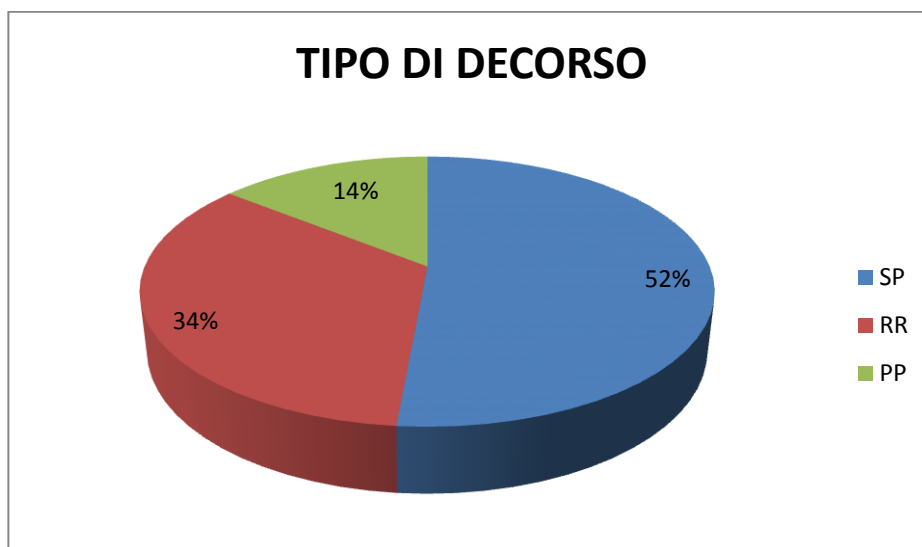
Per valutare la durata media di malattia, sono stati ricercati i sintomi di esordio nelle cartelle cliniche dei pazienti. La durata media, valutata in mesi, è $180,72 \pm 96,85$, con range compreso tra 50 e 456 mesi.

Per valutare la durata della spasticità, sono state analizzate le storie cliniche dei pazienti, ricercando nell'anamnesi i primi segnali di tale sintomo. Tali segnali potevano essere riferiti direttamente dal paziente o essere rilevati all'esame obiettivo neurologico. Tramite tale analisi, è risultato che la durata media della spasticità era $104,2 \pm 74,5$ mesi, con range compreso tra 18 e 408. In un solo paziente, la storia clinica non ha fornito informazioni sui sintomi di esordio della spasticità.

La durata media del periodo di latenza tra esordio di malattia ed esordio della spasticità è di 82,7 mesi, con range compreso tra 0 e 336 mesi.

I soggetti sono stati suddivisi in base al loro decorso di malattia: 18 di essi (51,43%) sono risultati avere una forma secondariamente progressiva (SP), 12 di essi (34,29%) una forma recidivante remittente (RR) e 5 pazienti (14,29%) una forma primariamente progressiva (PP)(*Grafico 4*).

Successivamente, è stata analizzata l'anamnesi farmacologica dei pazienti. Non essendo attualmente il Sativex® un farmaco di prima linea, tutti i pazienti hanno in anamnesi un trattamento con un antispastico alternativo al Sativex®. Alcuni pazienti hanno effettuato più di un trattamento antispastico in precedenza. Questi farmaci nel nostro campione non hanno avuto adeguata efficacia (*Tab. 5*).



(Grafico 4- Tipo di decorso nel campione)

FARMACO ANTISPASTICO	NUMERO DI PAZIENTI	PERCENTUALE
Baclofen orale	30	83,33%
Tizanidina	7	20,00%
Gabapentin	6	17,14%
Clonazepam	5	14,29%
Naltrexone	3	8,57%
Pregabalin	3	8,57%
Tossina botulinica	3	8,57%
Baclofen pompa	2	5,71%
Tiocolchiside	1	2,86%
Eperisone	1	2,86%
Dantrolene	1	2,86%

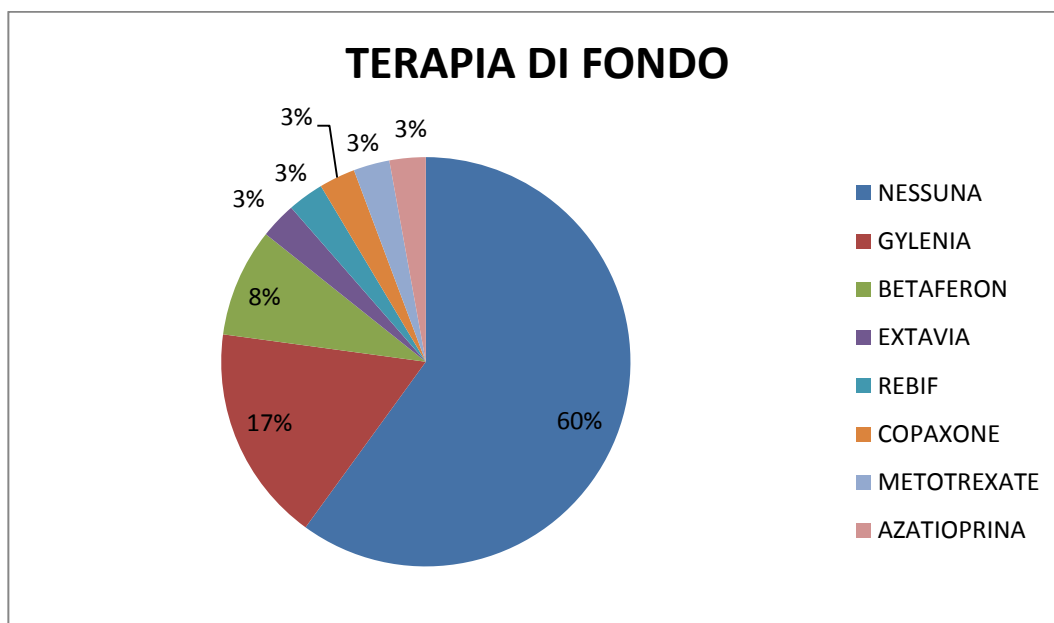
(Tab. 5 - Farmaci antispastici in anamnesi)

Inoltre, come previsto dall'AIFA, tutti i pazienti hanno associato alla terapia con Sativex® un altro farmaco antispastico (*Tab. 6*).

FARMACO ANTISPASTICO	NUMERO DI PAZIENTI	PERCENTUALE
Baclofen orale	27	77,14%
Tizanidina	4	11,43%
Baclofen intratecale	2	5,71%
Tiocolchiside	2	5,71%

(Tab. 6 - Farmaci antispastici in associazione con Sativex®)

Sempre dal punto di vista farmacologico, sono state analizzate le terapie di fondo proseguite dal nostro campione assieme alla terapia con Sativex®. Ben 21 soggetti non hanno eseguito alcuna terapia di fondo concomitante al trattamento con Sativex®, a causa della loro forma progressiva di malattia, progressione sulla quale tali farmaci non hanno efficacia. Dei restanti, 6 soggetti hanno proseguito terapia con Gilenya® (Fingolimod), 3 soggetti con Betaferon® (Interferone β -1b), 1 soggetto con Extavia® (Interferone β -1b), 1 soggetto con Rebif® (Interferone β -1a), 1 soggetto con Copaxone® (Glatiramer acetato), 1 soggetto con Metotrexate ed 1 con Azatioprina (*Grafico 5*).



(Grafico 5- Terapie di fondo)

METODI

Per valutare l'efficacia del farmaco, abbiamo eseguito una valutazione quantitativa ed una valutazione qualitativa.

La valutazione qualitativa riguarda il sintomo o il gruppo di sintomi che il farmaco ha migliorato, riferiti dal paziente stesso in sede di visita ambulatoriale di controllo. Allo stesso modo, è stata analizzata la tollerabilità del farmaco, per la quale sono stati analizzati le reazioni avverse riferite dal paziente.

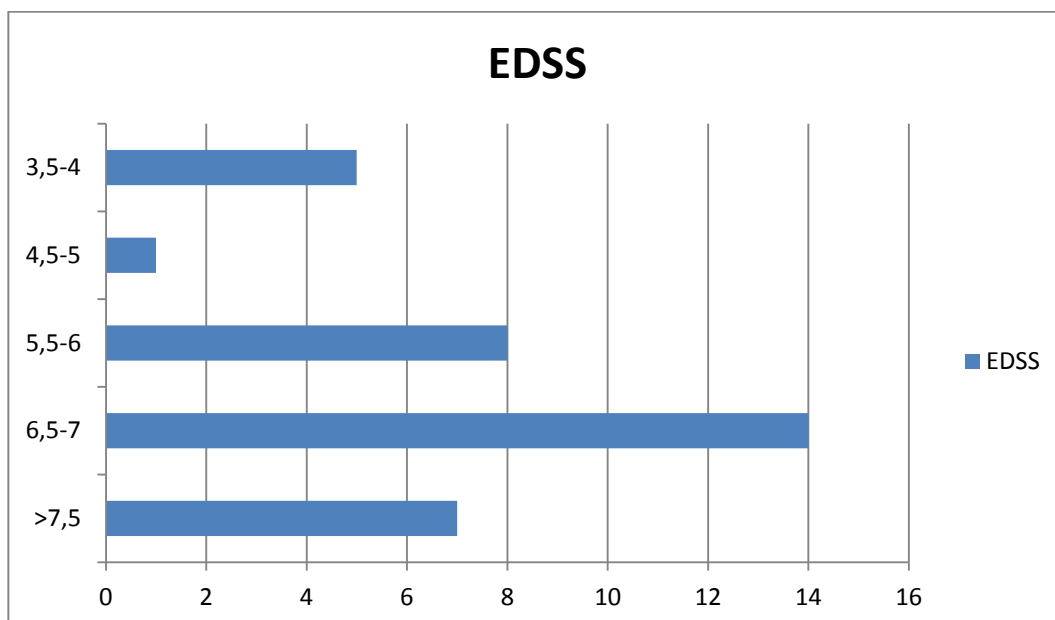
La valutazione quantitativa è stata effettuata tramite il monitoraggio dell'efficacia su 4 differenti parametri, esaminati prima e dopo il trattamento della durata di 4 settimane. I parametri presi in considerazione sono: *EDSS*, *Ambulation Index (AI)*, *Test dei 10*

*metri, NRS per la spasticità. I dati raccolti prima della terapia con Sativex® sono mostrati nella tabella 7 (*ne = non eseguibile).*

PAZIENTI	EDSS	TEST 10m	AI	NRS
1	4,5	30	3	7
2	6	80	6	8
3	7	ne	8	8
4	4	15	2	7
5	7	ne	8	7
6	6,5	100	6	7
7	7,5	ne	8	9
8	6,5	28	5	8
9	7	ne	8	8
10	7,5	ne	8	7
11	7	ne	8	8
12	7	ne	8	8
13	6	85	5	7
14	4	40	2	7
15	7	600	8	8
16	6	28	4	8
17	6	35	5	7
18	6,5	ne	5	9
19	7,5	ne	7	8
20	7,5	ne	8	8,5
21	7,5	ne	7	8
22	7	ne	8	8
23	6	40	5	10
24	4	40	2	7
25	7	ne	7	8
26	6	165	6	6
27	4	92	7	7
28	7,5	ne	8	8
29	7,5	600	7	8
30	4	10	3	7
31	7	600	8	8
32	6	80	6	6
33	6	18	6	8
34	6,5	80	7	7
35	7	600	8	7

(Tab. 7 - Dati raccolti prima della terapia con Sativex®)

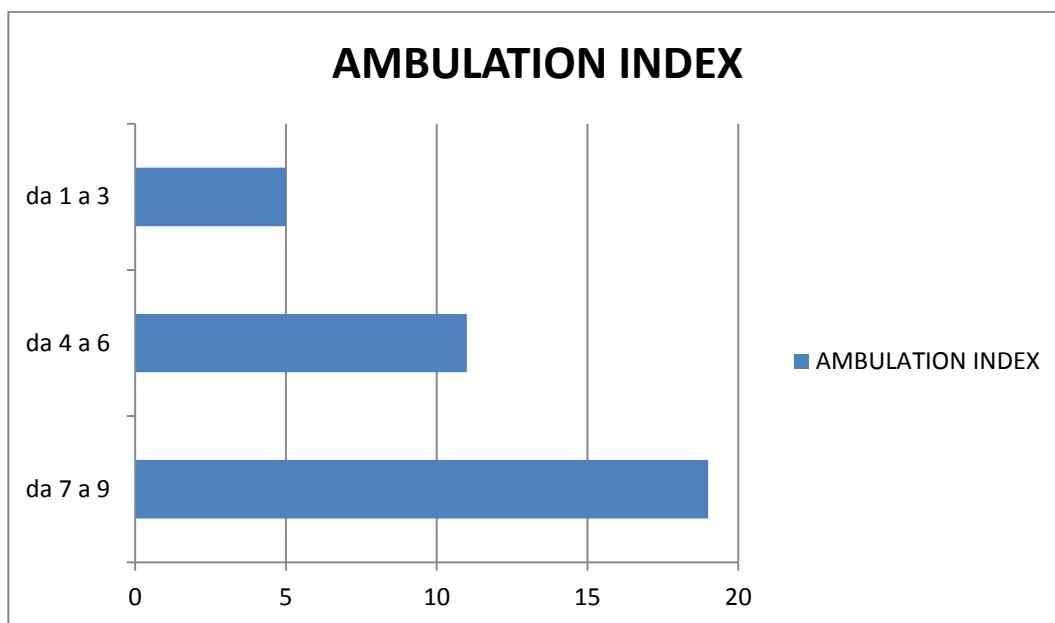
Per quanto riguarda l'EDSS (Tab.1), il valore medio riscontrato è stato $6,35 \pm 1,16$ con range compreso tra 4 e 7,5; i punteggi sono stati suddivisi in fasce, come mostra il grafico 6.



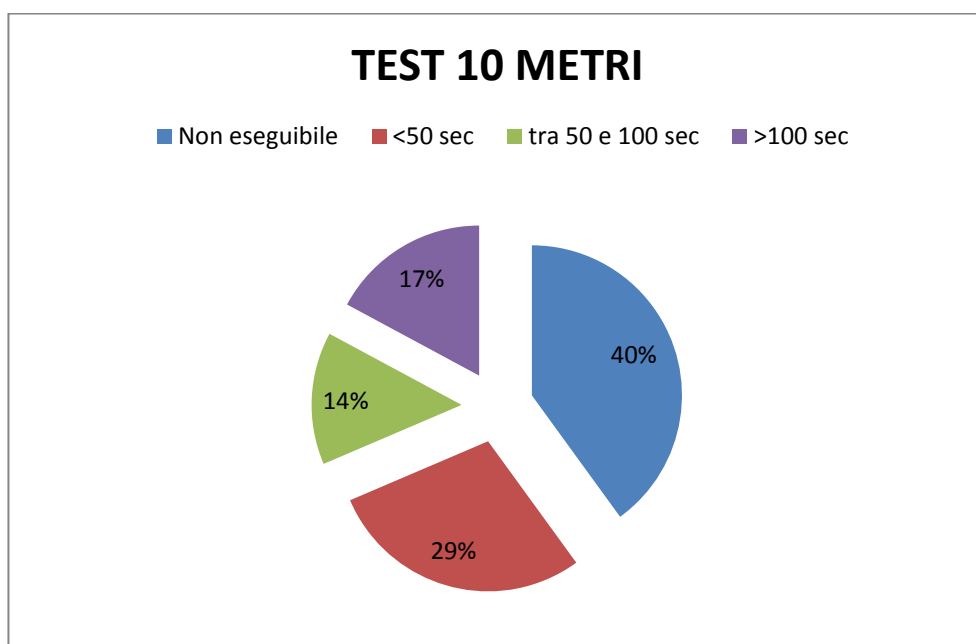
(Grafico 6 - Punteggio EDSS prima del trattamento)

Per quanto riguarda l'*Ambulation Index* (Tab. 2), il valore medio riscontrato è stato $6,28 \pm 1,98$ con range compreso tra 2 ed 8; i punteggi sono stati suddivisi in fasce come mostrato nel grafico 7.

Per quanto riguarda il *test dei 10 metri*, esso non è stato eseguibile in 14 pazienti, poiché obbligati all'utilizzo di carrozzina. Dei 21 pazienti rimanenti, 10 hanno impiegato meno di 50 secondi, 5 hanno impiegato tra 50 e 100 secondi e 6 pazienti hanno impiegato più di 100 secondi (Grafico 8).

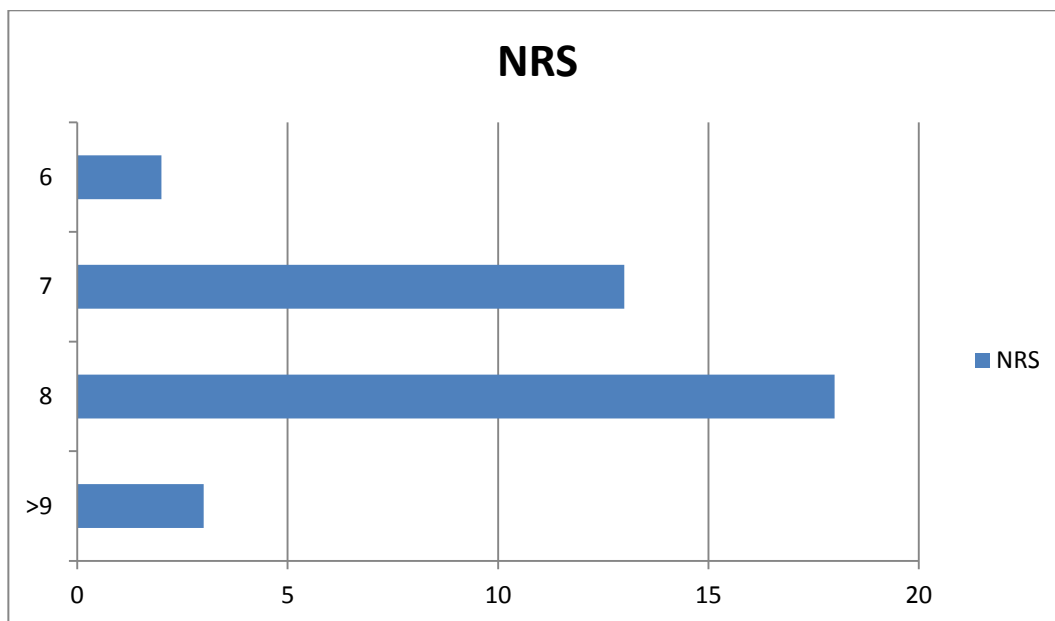


(Grafico 7 - Ambulation Index prima del trattamento)



(Grafico 8 - Risultati test dei 10 metri prima del trattamento)

Per quanto riguarda l'*NRS per la spasticità*, il valore medio ottenuto è di $7,68 \pm 0,82$ con range compreso tra 6 e 10 (*Grafico 9*).



(*Grafico 9 - Punteggio NRS prima del trattamento*)

RISULTATI

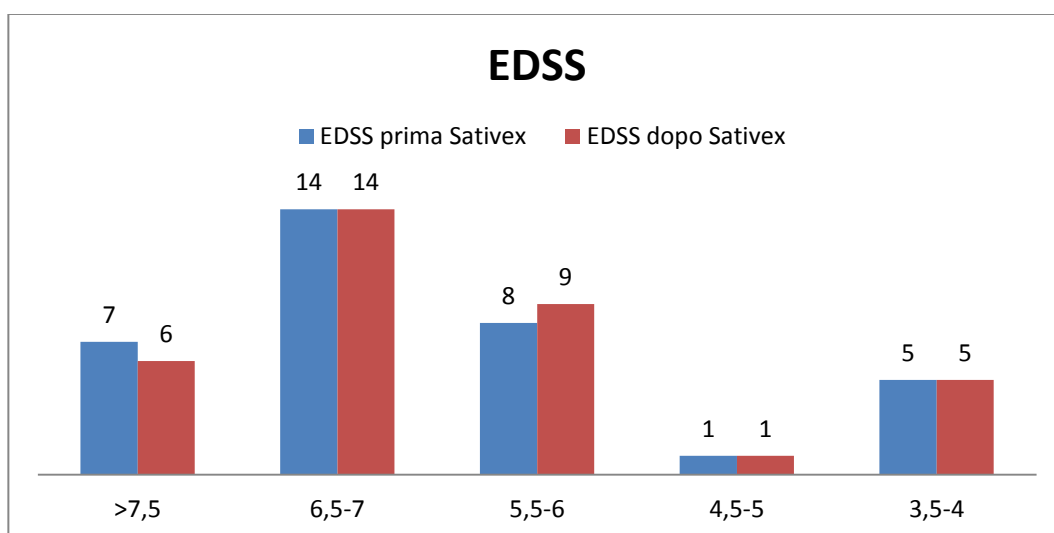
VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELL'EFFICACIA

In una prima fase dello studio, è stata analizzata l'efficacia della terapia nella totalità dei pazienti, secondo una valutazione quantitativa. Sono stati confrontati i parametri considerati (EDSS, AI, Test 10m, NRS), rilevati prima e dopo il trattamento. I dati raccolti dopo l'esecuzione della terapia sono riportati nella Tabella 8 (**ne = non eseguibile*).

PAZIENTI	EDSS dt	TEST 10m dt	AI dt	NRS dt
1	4,5	30	3,5	5
2	6	80	6	4
3	7	ne	8	8
4	4	11	2	4
5	7	ne	8	7
6	6	80	5	4
7	7,5	600	7	6
8	6,5	28	5	8
9	7	600	8	6
10	7,5	ne	8	7
11	7	600	8	5
12	7	ne	7	5
13	6	80	5	5
14	4	ne	2	5
15	7	600	8	9
16	6	28	4	4
17	6	35	5	7
18	6,5	45	5	7
19	7,5	ne	7	8
20	7,5	ne	8	8,5
21	7,5	ne	7	8
22	7	ne	8	8
23	6	40	5	10
24	4	30	2	5
25	7	ne	7	5
26	6	165	6	6
27	4	90	6	4
28	7,5	ne	7	6
29	6,5	400	6	4
30	4	7	3	5
31	7	600	8	6
32	6	80	6	4
33	6	18	6	6
34	6,5	60	7	4,5
35	7	600	8	4

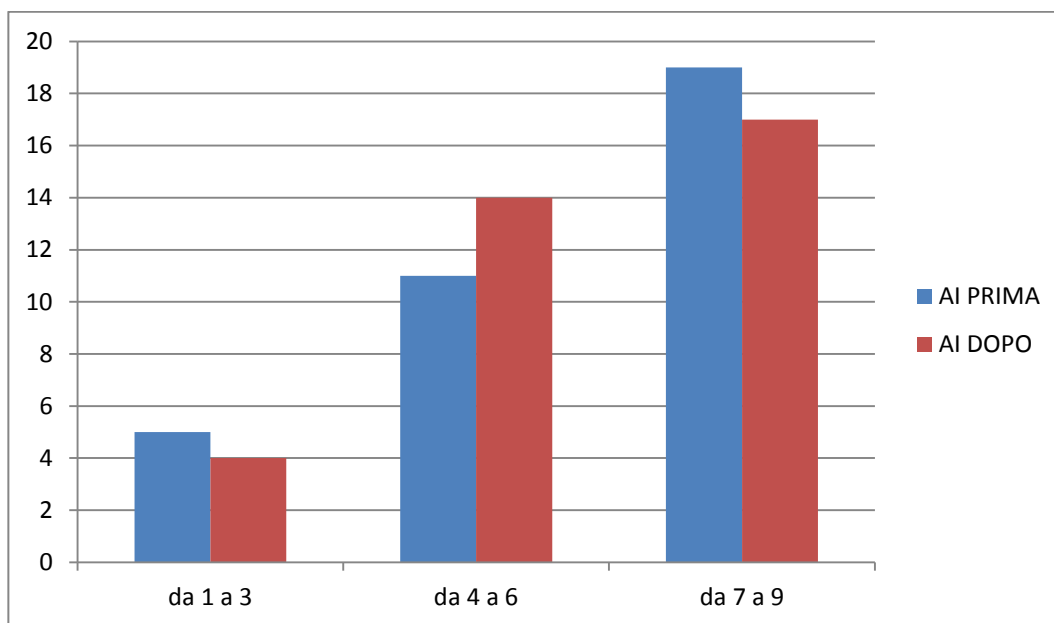
(Tab. 8 - Dati raccolti dopo terapia con Sativex®)

La media dei valori dell'EDSS post-trattamento è risultata $6,28 \pm 1,14$ in un range compreso tra 4 e 7,5, con differenza rispetto alla media pre-trattamento di 0,07 punti (0,7%). In particolare, solo 2 pazienti hanno ottenuto un abbassamento del loro punteggio EDSS, 1 soggetto di 0,5 e l'altro di 1 punto. Le fasce di punteggio EDSS sono rappresentate nel grafico 10.



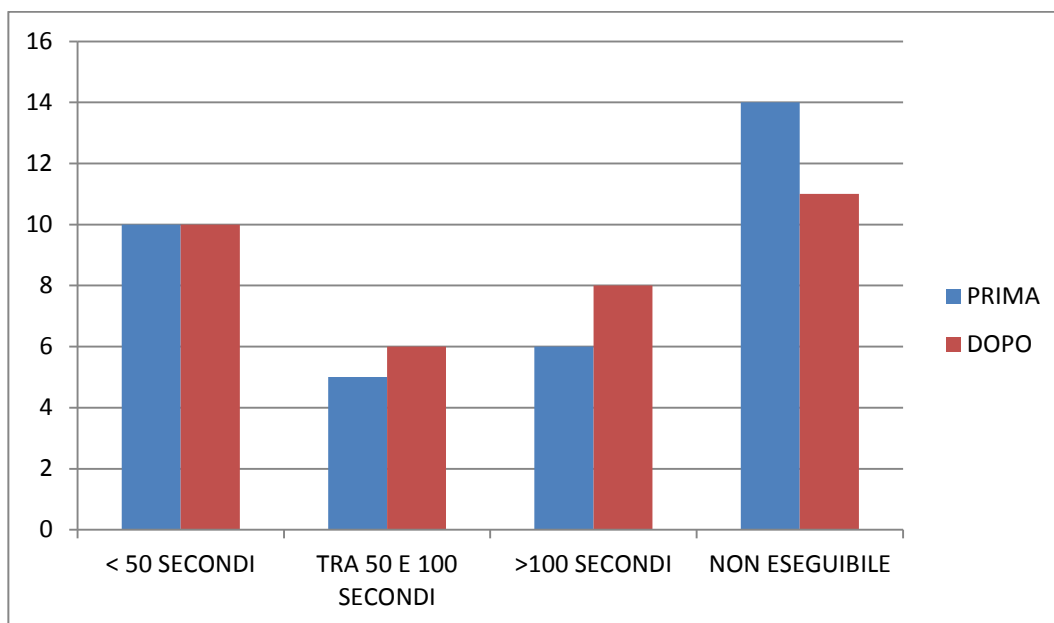
(Grafico 10 - EDSS prima e dopo la terapia)

Per quanto riguarda l'Amblulation Index (AI), il valore medio dopo il trattamento è risultato $6,07 \pm 1,88$ in un range di 2-8 punti. Rispetto ai valori pre-terapia (6,28), il miglioramento di tale parametro risulta essere pari a 0,21 punti (2,23%). In particolare, 6 pazienti hanno migliorato il loro AI di 1 punto, mentre 1 paziente ha peggiorato il suo AI di 0,5 punti, probabilmente per aggravamento della spasticità indipendente dalla terapia. Le fasce dei punteggi registrati sono mostrate nel grafico 11.



(Grafico 11- AI prima e dopo la terapia)

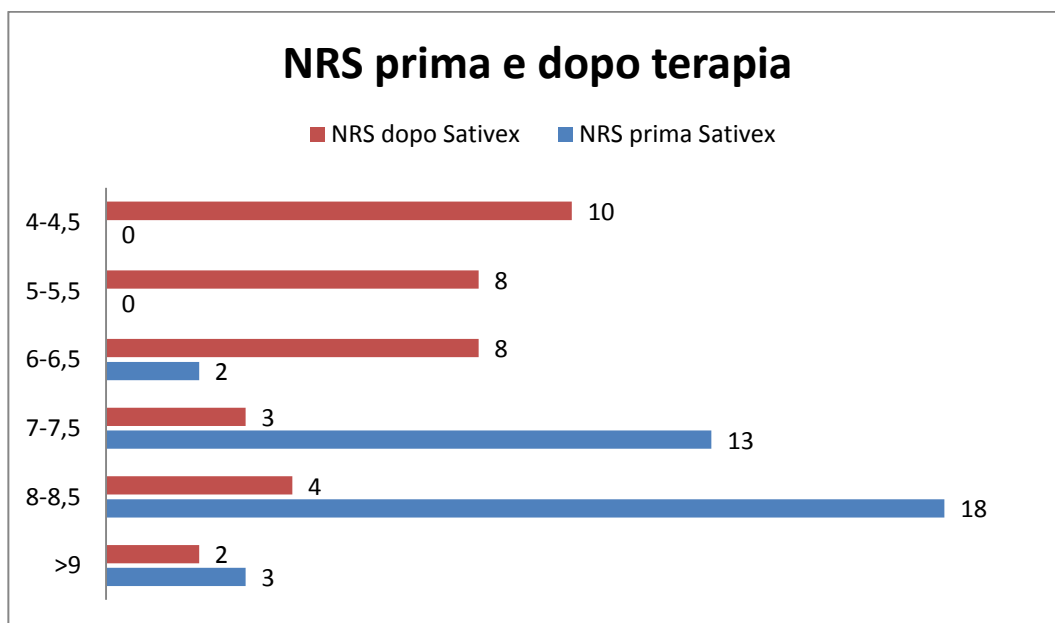
Il test dei 10 metri è risultato non eseguibile in 11 pazienti, tre in meno rispetto al risultato ottenuto dalle valutazioni pre-trattamento. Questi 3 soggetti hanno impiegato 600 secondi nel percorrere tale distanza, 10 soggetti hanno impiegato meno di 50 secondi (dato invariato rispetto ai parametri pre-terapia), 6 soggetti hanno impiegato tra 50 e 100 secondi e 8 hanno impiegato più di 100 secondi (*Grafico 12*). In particolare, il tempo di percorrenza di 10 metri, si è ridotto in 8 pazienti, la cui riduzione media si è attestata intorno ai $9,14 \pm 7,84$ secondi (range 2-20 secondi).



(Grafico 12- Test dei 10 metri prima e dopo la terapia)

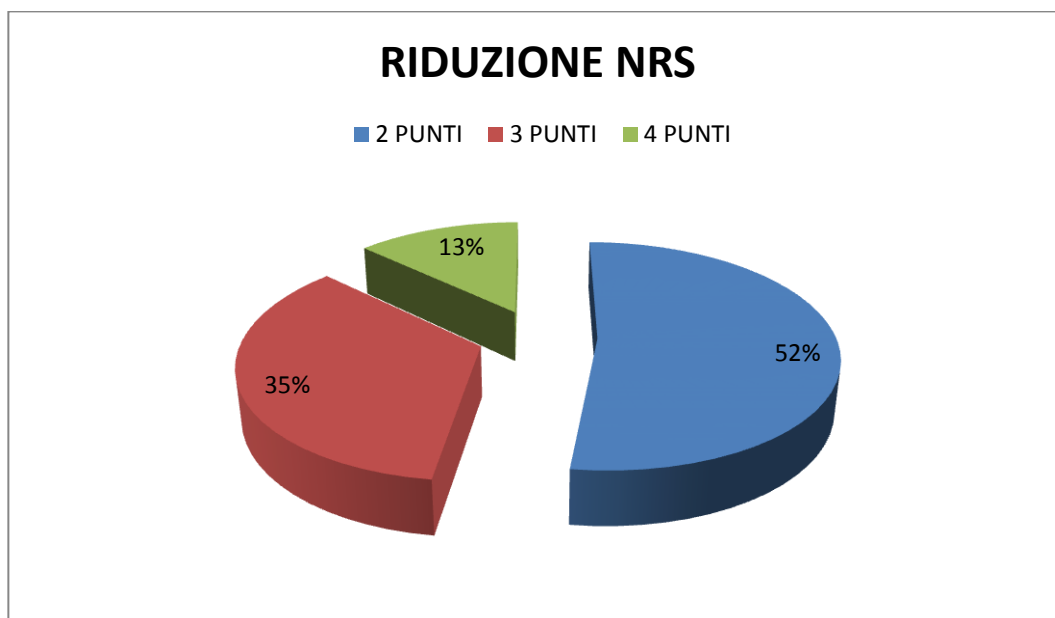
Per quanto riguarda il valore medio del punteggio NRS post-terapia, esso è risultato $5,71 \pm 1,63$ con un range compreso tra 4 e 10. I dati NRS prima dell'inizio della terapia con Sativex® mostravano un valore medio di 7,68. La riduzione del punteggio NRS è risultata essere 1,97, quindi tale parametro ha subito un miglioramento del 19,7%. Considerando invece i soli soggetti che hanno avuto modificazioni di tale punteggio, il miglioramento si attesta sul 26,1%, passando da 7,68 a 5,07.

Il grafico 13 mostra i punteggi NRS divisi per fasce prima e dopo il trattamento.



(Grafico 13- NRS prima e dopo la terapia)

Andando a studiare la variazione dei punteggi nei diversi pazienti si è riscontrato che in 12 soggetti il punteggio NRS si è ridotto di 2 punti, in 8 soggetti di 3 punti e in 3 soggetti di 4 punti (*Grafico 14*).



(Grafico 14- Variazione NRS)

Dei 12 soggetti in cui la scala è variata di 2 punti, 5 hanno decorso SP, 5 RR e 2 PP. La durata media della spasticità in tali soggetti è risultata essere $80 \pm 56,95$ mesi (range 36-96 mesi). Dei soggetti in cui la scala è variata di 3 punti, 3 hanno decorso SP, 4 RR e 1 PP. La durata media della spasticità in tali soggetti è risultata essere $127,44 \pm 109,86$ mesi (range 36-408 mesi). Dei soggetti in cui la scala è variata di 4 punti, 2 hanno decorso RR ed 1 ha decorso SP. La durata media della spasticità in tali soggetti è risultata essere $58,66 \pm 32,58$ mesi (range 24-156 mesi).

VALUTAZIONE QUALITATIVA DELL'EFFICACIA

In una seconda fase, i pazienti sono stati suddivisi in *responders iniziali* e *non responders*. Sono stati considerati responders tutti i pazienti che riferivano un miglioramento della sintomatologia o che mostravano miglioramento di uno dei 4 parametri presi in considerazione (EDSS, AI, test dei 10 metri, NRS), dopo un periodo di trattamento di 4 settimane.

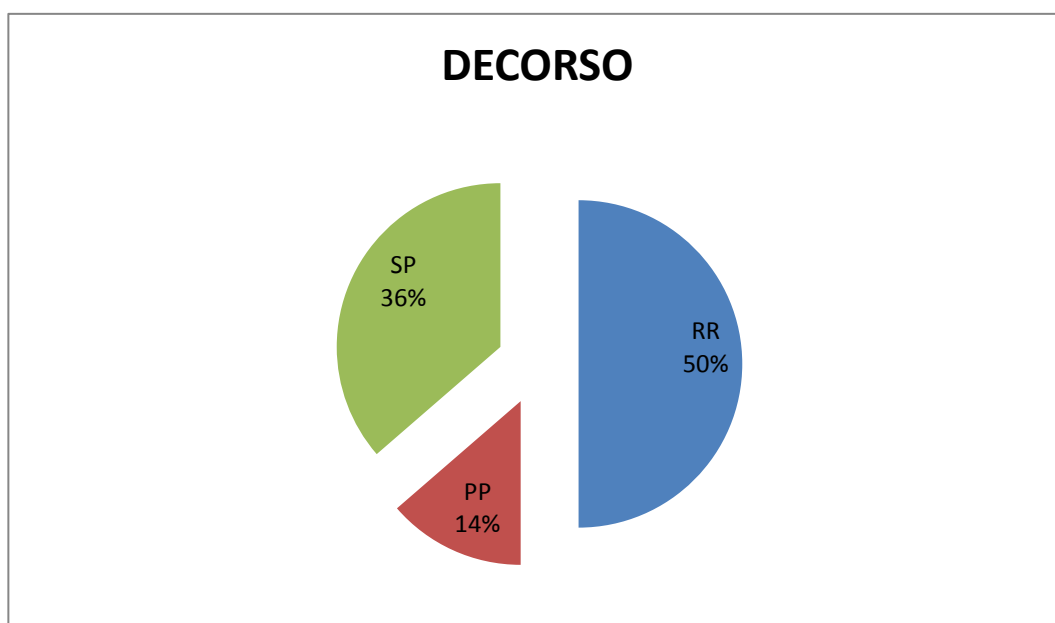
I responders iniziali sono risultati essere 23 pazienti (65,71%), tuttavia, di questi 23 pazienti, 1 soggetto ha sospeso la terapia per effetti collaterali (capogiri) ed 1 soggetto ha sospeso la terapia dopo 4 cicli per perdita di efficacia.

Inizialmente, si è valutata la risposta qualitativa nei pazienti responders. Tutti e 23 i pazienti hanno riferito un miglioramento soggettivo della rigidità muscolare. Di questi 23 soggetti, 12 hanno

anche riferito una riduzione del dolore nelle zone interessate dalla spasticità. Altri 2 pazienti hanno riferito un miglioramento nella qualità del sonno ed altri 2 soggetti hanno riferito un miglior controllo vescicale. Altre risposte qualitative sono state riduzione del clono spontaneo (2 casi), movimenti meno impacciati (1 caso) e miglioramento nell'articolazione della parola (1 caso).

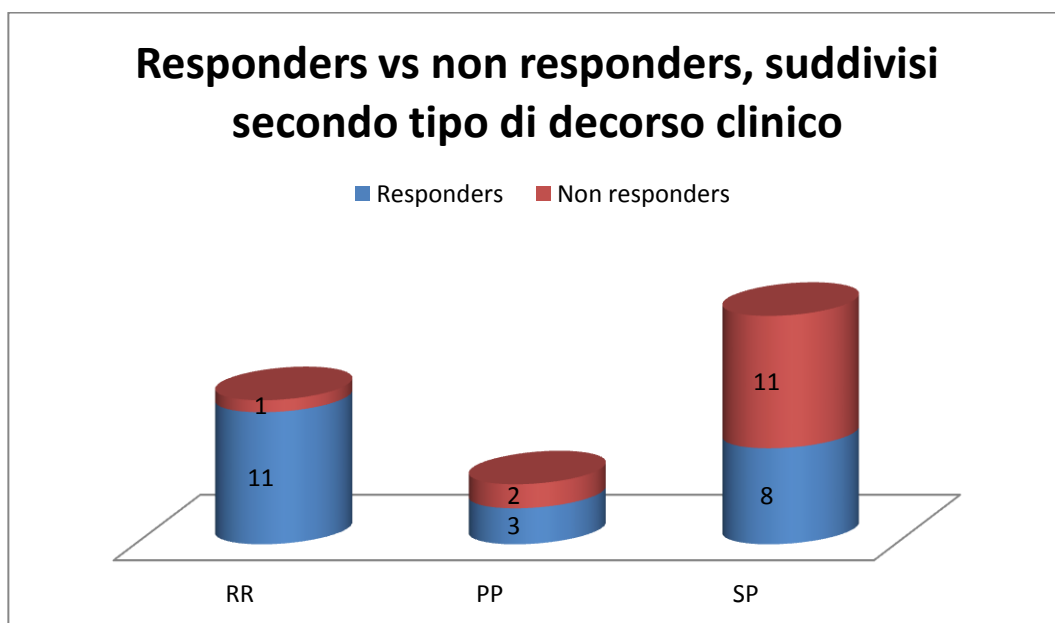
EFFICACIA E DECORSO CLINICO

Dei pazienti responders, 3 di questi hanno un decorso di malattia primariamente progressivo (PP), 11 hanno decorso recidivante - remittente (RR) e 8 hanno decorso secondariamente progressivo (SP) (*Grafico 15*).



(Grafico 15- Responders suddivisi in base al decorso clinico)

Considerando il numero di pazienti totali per ciascun tipo di decorso, risulta che hanno risposto al Sativex® il 60% dei pazienti con forma primariamente progressiva (3 pz su 5), il 91,67% di quelli con forma recidivante - remittente (11 pz su 12) e il 42,1% di quelli con forma secondariamente progressiva (8 pz su 19). (*Grafico 16*)



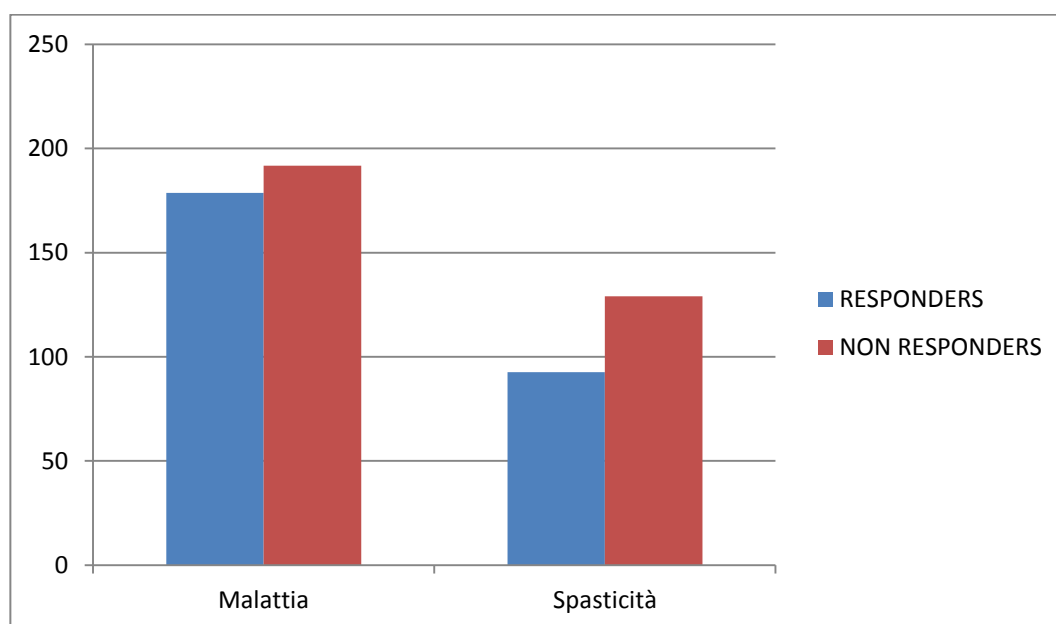
(*Grafico 16 - Rapporto tra responders e non responders nei diversi decorsi clinici*)

EFFICACIA IN BASE ALLA DURATA DI MALATTIA E DELLA SPASTICITÀ

Per valutare se durata di malattia e durata della spasticità possono influire sulla risposta clinica al Sativex®, è stata calcolata la durata media nei due gruppi, responders e non (*Grafico 17*).

Nei responders la durata media di malattia è di $178,61 \pm 108,37$ mesi (range 55-456), mentre la durata media della spasticità è di $92,65 \pm 82,43$ mesi (range 18-408).

Nei soggetti non responders, la durata media di malattia è $191,75 \pm 73,36$ mesi (range 50-300), mentre la durata media della spasticità è $129,09 \pm 48,76$ mesi (range 36-192).

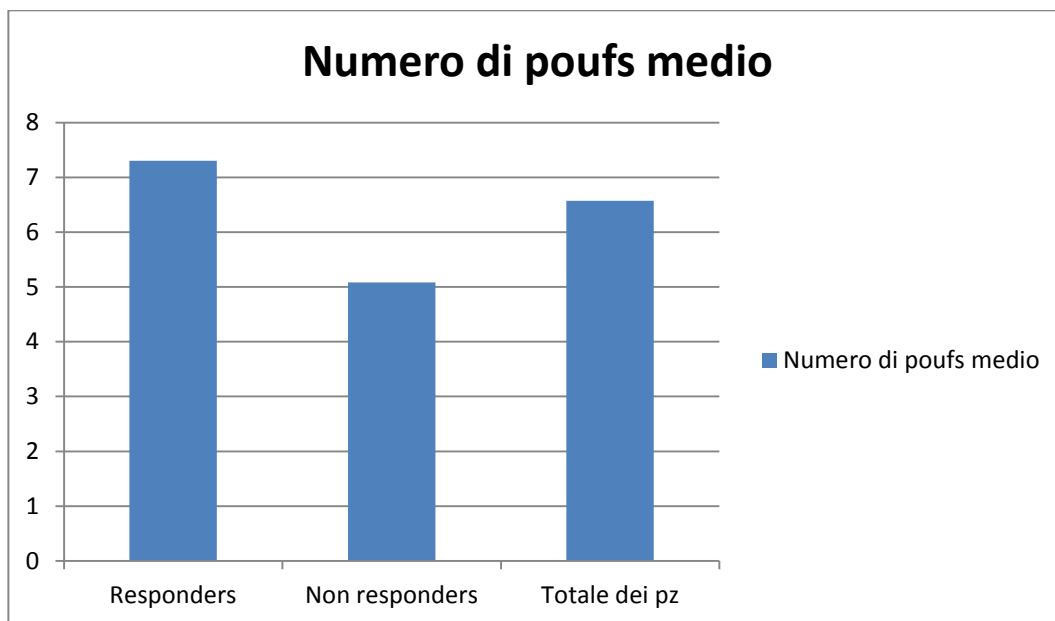


(Grafico 17 - Confronto tra responders e non responders in base alla durata di malattia e alla durata della spasticità)

EFFICACIA E POSOLOGIA

Successivamente è stata valutata la posologia del Sativex®. Il numero di pouf medio totale è stato $6,57 \pm 2,69$ (range 2-12). Nei soggetti responders, il numero di pouf medio è stato di $7,3 \pm 2,29$ (range 3-11),

mentre nei soggetti non responders è stato di $5,08 \pm 2,96$ (range 2-12) (Grafico 18).



(Grafico 18- Confronto tra posologia nei soggetti responders e non responders)

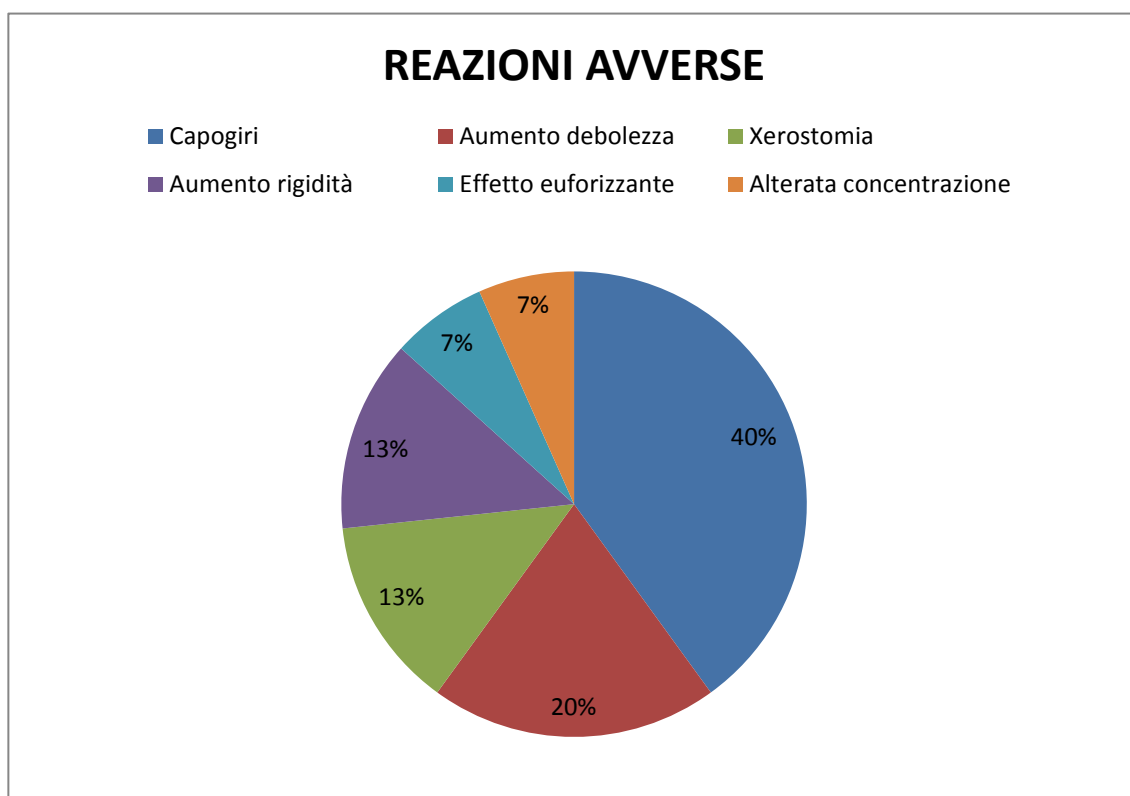
EFFICACIA NEL LUNGO TERMINE

Per valutare l'efficacia nel lungo termine, sono stati valutati i pazienti responders che hanno effettuato almeno 3 cicli di terapia con Sativex®. In tale casistica, sono rientrati 21 pazienti, di cui solo 1 ha sospeso la terapia al quarto mese per perdita di efficacia. Gli altri 20, in terapia da $8,55 \pm 2,90$ mesi di media, continuano a beneficiare degli effetti terapeutici del farmaco, senza variazioni di efficacia.

TOLLERABILITÀ

Reazioni avverse al farmaco si sono manifestate in 14 pazienti su 35 totali (40%). In 2 casi, si sono manifestate 2 reazioni avverse di diverso tipo nello stesso soggetto.

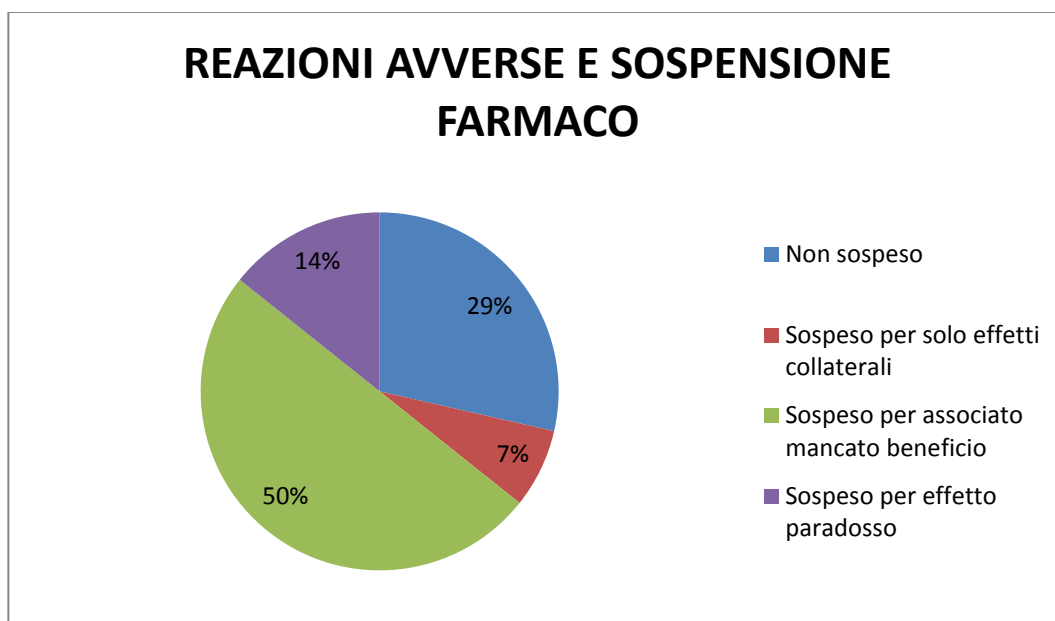
Gli effetti collaterali sono stati: 6 casi di capogiro, 3 casi di aumentata debolezza, 2 casi di xerostomia, 2 casi di aumento della rigidità (effetto paradossale), 1 caso di effetto euforizzante ed 1 caso di alterazione della concentrazione (*Grafico 19*).



(*Grafico 19- Reazioni avverse*)

Di questi 14 soggetti con reazioni avverse, 10 hanno sospeso il farmaco. Di questi 10 soggetti, 7 pazienti hanno sospeso la terapia per

associata mancanza di beneficio, 2 pazienti per peggioramento della spasticità (effetto paradossso) e 1 paziente ha sospeso il trattamento a causa esclusivamente della reazione avversa manifestata (capogiri), nonostante il beneficio clinico. 4 soggetti hanno invece continuato la terapia nonostante le reazioni avverse, che gradualmente non si sono più manifestate (*Grafico 20*).



(Grafico 20 - Reazioni avverse e sospensione farmaco)

Nei pazienti con riferiti effetti collaterali, la posologia media è stata $6,07 \pm 3,17$, con range compreso tra 2 e 12.

DISCUSSIONE

L'analisi retrospettiva dei dati riguardanti i pazienti afferenti all'Ambulatorio per le Malattie Demyelinizzanti della UO Neurologia di Pisa, ha l'obiettivo di fornire informazioni riguardanti l'efficacia del Sativex® in pazienti che non hanno risposto ad altri trattamenti con farmaci antispastici.

L'analisi quantitativa si è avvalsa in particolar modo di 4 parametri (EDSS, Ambulation Index, Test dei 10 metri, NRS per la spasticità), confrontando i dati raccolti prima e dopo la terapia con Sativex®.

Il punteggio EDSS (*Tab. 1*) tende a rimanere costante prima e dopo la terapia, con una minima variazione (0,7%) del punteggio medio, passando da 6,35 a 6,28. Allo stesso modo, anche l'efficacia sull'Ambulation Index (*Tab. 2*) ha mostrato scarsi risultati: la variazione di tale punteggio prima e dopo il trattamento si attesta attorno al 2,23%, passando da 6,28 a 6,07. Il farmaco sembra avere scarsa efficacia nel modificare la disabilità oggettivamente valutabile nei soggetti che ne fanno uso.

Per quanto riguarda il test dei 10 metri, 3 soggetti, nei quali il test era risultato non eseguibile prima della terapia, sono stati in grado di percorrere tale distanza senza l'ausilio della carrozzina, ma in un tempo molto lungo (600sec). Dei restanti soggetti, solo 8 hanno ridotto il loro tempo di percorrenza in modo discreto (9,14 sec).

I risultati migliori si sono ottenuti sul punteggio NRS per la spasticità. Tale scala rappresenta un parametro completamente soggettivo per il

paziente stesso, il quale valuta quotidianamente e secondo il suo metro di giudizio, la gravità della propria spasticità, in un punteggio compreso tra 0 e 10.^{44, 45}

Nel confronto tra dati raccolti prima e dopo il trattamento, si è registrato un **passaggio da 7,68 punti di media a 5,71**. Tale variazione corrisponde ad un **miglioramento del 19,7%** del punteggio NRS, che risulta significativo ai fini della quality of life del paziente stesso. Ben 23 pazienti (65,71%) hanno ridotto il loro punteggio NRS, indicando che il farmaco ha ampia efficacia nel migliorare il malessere soggettivo dovuto alla spasticità. Di questi 23 soggetti, 3 hanno avuto un miglioramento di ben 4 punti, 8 soggetti una riduzione di 3 punti e 12 soggetti una riduzione di 2 punti. Per valutare se l'entità della risposta al trattamento è correlata al tipo di decorso clinico e alla durata della spasticità di ciascun paziente, sono necessari studi clinici su campioni più ampi.

L'analisi qualitativa ha mostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre, in particolare, il grado della spasticità, riuscendo a migliorare tale sintomo in 23 soggetti.

Una discreta efficacia si è ottenuta anche nel ridurre il dolore legato alla spasticità stessa: 12 pazienti hanno infatti riferito un miglioramento di tale sintomatologia; inoltre il miglioramento della spasticità ha contribuito a migliorare la qualità del sonno in 2 soggetti.

Per quanto riguarda l'efficacia sui disturbi della minzione, 2 pazienti hanno riferito miglior controllo vescicale.

Il farmaco si è inoltre mostrato efficace nel ridurre il clono spontaneo (2 casi), nel migliorare i movimenti (1 caso) e nel migliorare l'articolazione della parola (1 caso).

Nel campione preso in considerazione, lo studio dei pazienti responders suddivisi per tipo di decorso clinico ha mostrato una migliore risposta nei pazienti con decorso recidivante - remittente. Ben il 91,67% dei soggetti con tale decorso ha risposto alla terapia; al contrario, i soggetti con decorso secondariamente progressivo si sono rivelati i meno responsivi alla terapia (42,1%).

Viste le modificazioni permanenti del muscolo in corso di spasticità cronica,³⁸ si è cercato di valutare se soggetti con durata di spasticità minore fossero anche i migliori responders. La durata della spasticità nei soggetti responders è in media 36,44 mesi inferiore rispetto a quella dei non responders, indicando che iniziare un terapia preventivamente può determinare una maggiore efficacia del farmaco stesso.

Infine, si è cercato di valutare come la posologia possa influenzare l'efficacia stessa del farmaco. Nei soggetti responders il numero di erogazioni medio si è attestato sui 7,3/die, mentre nei non responders il numero medio è risultato essere 5,08/die. La differenza è di 2,22 erogazioni/die, indicando che gli effetti terapeutici migliori si hanno per numero di erogazioni maggiori.

Nei soggetti che hanno continuato la terapia per più di tre mesi, l'efficacia è rimasta stabile nel tempo, indicando, come suggeriscono

anche gli studi clinici,⁷⁰ che Sativex® non è soggetto a fenomeni di tolleranza.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, Sativex® ha provocato reazioni avverse in 14 pazienti (40%). In 10 casi su 14 (28,57%), gli effetti collaterali erano tali da portare alla sospensione della terapia.

Come rilevato anche dai precedenti studi clinici pilota, gli effetti collaterali più comuni sono i capogiri, disturbo che si è presentato in 6 soggetti (17,14% del totale), l'aumentata debolezza, manifestazione insorta in 3 pazienti (8,57%), e la secchezza della fauci, presentatasi in 2 soggetti (5,71%).

Un altro effetto relativamente comune è stato l'aumento della rigidità, quello che viene definito "effetto paradosso". Due pazienti (5,71%) hanno accusato tale disturbo, il quale ha portato alla sospensione del farmaco.

Dal punto di vista della tollerabilità, Sativex® ha causato effetti collaterali non gravi, tuttavia non sostenibili dal paziente, nel 28,6% dei casi, percentuale che si allinea discretamente ai dati raccolti dagli studi pilota.

CONCLUSIONI

La valutazione della risposta terapeutica al Sativex®, nei pazienti afferenti al nostro Ambulatorio, ha evidenziato una buona azione contro la spasticità, soprattutto per quanto concerne la sensazione soggettiva di tale sintomo, come mostrato dalle modificazioni del

punteggio NRS, registrate nel 19,7% dei casi. Tale punteggio ci indica direttamente il rapporto personale tra paziente e disturbo. La riduzione della gravità percepita dal paziente stesso ha un ruolo di rilievo in quello che è il beneficio nella sfera psicosomatica e nella quality of life.

Ciononostante, l'effetto su parametri oggettivabili, quali test dei 10 metri, AI ed EDSS, è stato di scarsa entità. Sativex® non sembra dunque avere un'azione rilevante su quella che è la disabilità vera e propria legata alla spasticità.

Per quanto riguarda la tollerabilità, il Sativex® ha mostrato un discreto profilo di sicurezza. Infatti, nonostante reazioni avverse abbiano portato alla sospensione del farmaco nel 28,57% dei casi, queste non sono risultate pericolose per la salute del paziente.

I dati raccolti tramite questo studio risultano solo leggermente diversi rispetto a quelli degli studi pilota, secondo i quali il punteggio NRS si riduce nel 30% dei pazienti e gli effetti collaterali si manifestano nel 10%.

1. Ropper A SM, Joshua k, editor. Adams and Victor's Principles of Neurology 10th edition: McGraw-Hill Professional; 2014.
2. Barone-Brunetti-Cappabianca-Filla-Gangemi-Maiuri-Santoro-Spaziante, editor. Sistema nervoso. Neurologia. Neurochirurgia. Neuroradiologia. 1st ed: Idelson-Gnocchi; 2012.
3. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of neurology*. 1993; 33(3): 281-5.
4. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2014; 5: 130.
5. Harandi AA, Pakdaman H, Sahraian MA. Vitamin D and multiple sclerosis. *Iranian journal of neurology*. 2014; 13(1): 1-6.
6. Kremmentsov DN, Teuscher C. Environmental factors acting during development to influence MS risk: insights from animal studies. *Multiple sclerosis*. 2013; 19(13): 1684-9.
7. Kakalacheva K, Munz C, Lunemann JD. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812(2): 132-40.
8. Pawate S, Sriram S. The role of infections in the pathogenesis and course of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010; 13(2): 80-6.
9. Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. *Handbook of clinical neurology*. 2014; 122: 173-89.
10. Høglund RA, Maghazachi AA. Multiple sclerosis and the role of immune cells. *World J Exp Med*. 2014; 4(3): 27-37.
11. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 78(11): 823-32.
12. Schauff CL, Davis FA. Impulse conduction in multiple sclerosis: a theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1974; 37(2): 152-61.

13. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum*. 2013; 19(4 Multiple Sclerosis): 901-21.
14. Aster KAF, editor. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale. 8 ed: Elsevier 2010.
15. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1999; 354(1390): 1649-73.
16. Poser CM. Onset symptoms of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995; 58(2): 253-4.
17. Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, Plant GT, Lee AG. Optic neuritis. *Eye (Lond)*. 2011; 25(7): 833-42.
18. McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992; 55(9): 747-52.
19. West TW. Transverse myelitis--a review of the presentation, diagnosis, and initial management. *Discovery medicine*. 2013; 16(88): 167-77.
20. Fowler CJ, van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, Van Poppel H. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992; 55(11): 986-9.
21. Messina S, Patti F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int*. 2014; 2014: 609694.
22. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, Cohen JA. Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73(1): 91-102.

23. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MMX, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120 (Pt 6): 1085-96.
24. Rahmlow MR, Kantarci O. Fulminant demyelinating diseases. *Neurohospitalist*. 2013; 3(2): 81-91.
25. Cambier-Masson-Dehen, editor. *Neurologia* - accesso on line incluso. XII ed: Elsevier - Masson; 2013.
26. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003; 126(Pt 4): 770-82.
27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005; 58(6): 840-6.
28. Symms M, Jager HR, Schmierer K, Yousry TA. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004; 75(9): 1235-44.
29. Datta S, Sajja BR, He R, Wolinsky JS, Gupta RK, Narayana PA. Segmentation and quantification of black holes in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2006; 29(2): 467-74.
30. Matas SL, Glehn F, Fernandes GB, Soares CA. Cerebrospinal fluid analysis in the context of CNS demyelinating diseases. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2013; 71(9B): 685-8.
31. Comi G, Filippi M, Rovaris M, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T. Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998; 64 Suppl 1: S21-5.
32. Sand T, Kvaloy MB, Wader T, Hovdal H. Evoked potential tests in clinical diagnosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2013; 133(9): 960-5.
33. Goodin DS. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*. 2014; 122: 455-64.

34. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2013; 10(1): 97-105.
35. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011; 76(3): 294-300.
36. Bavikatte-Gaber. Approach to spasticity in general practice. *Br J Med Pract*. 2009.
37. www.fisiobrain.com. [cited; Available from:
38. de Bruin M, Smeulders MJ, Kreulen M, Huijing PA, Jaspers RT. Intramuscular connective tissue differences in spastic and control muscle: a mechanical and histological study. *PloS one*. 2014; 9(6): e101038.
39. Bhimani R, Anderson L. Clinical understanding of spasticity: implications for practice. *Rehabil Res Pract*. 2014; 2014: 279175.
40. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2013; 260(2): 351-67.
41. Fingerman JS, Finkelstein LH. The overactive bladder in multiple sclerosis. *J Am Osteopath Assoc*. 2000; 100(3 Suppl): S9-12.
42. Oreja-Guevara. Multiple sclerosis Spasticity in Spain; the "6E" patients survey. *Multiple sclerosis journal*. 2011.
43. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010; 81(1): 46-52.
44. Anwar K, Barnes MP. A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2009; 24(4): 333-40.

45. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics*. 2008; 30(5): 974-85.
46. Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *The New England journal of medicine*. 1983; 308(4): 173-80.
47. Li Y, Li X, Harvey PJ, Bennett DJ. Effects of baclofen on spinal reflexes and persistent inward currents in motoneurons of chronic spinal rats with spasticity. *J Neurophysiol*. 2004; 92(5): 2694-703.
48. Hedley DW, Maroun JA, Espir ML. Evaluation of baclofen (Lioresal) for spasticity in multiple sclerosis. *Postgrad Med J*. 1975; 51(599): 615-8.
49. Emre M, Leslie GC, Muir C, Part NJ, Pokorny R, Roberts RC. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994; 57(11): 1355-9.
50. Jeon J, Song S, Kim MC, Kim KM, Lee S. The effect of long-term oral dantrolene on the neuromuscular action of rocuronium: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2014; 66(2): 153-6.
51. Matsunaga M, Uemura Y, Yonemoto Y, Kanai K, Etoh H, Tanaka S, et al. Long-lasting muscle relaxant activity of eperisone hydrochloride after percutaneous administration in rats. *Jpn J Pharmacol*. 1997; 73(3): 215-20.
52. www.torrinomedica.it. Gabapentin - Riassunto caratteristiche del prodotto. [cited; Available from:
53. de la Calle JL, De Andres J, Perez M, Lopez V. Add-on treatment with pregabalin for patients with uncontrolled neuropathic pain who have been referred to pain clinics. *Clin Drug Investig*. 2014; 34(12): 833-44.

54. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clinical rheumatology*. 2014; 33(4): 451-9.
55. Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010; 46(3): 401-10.
56. GW receives Qualifying Notice for approval in Canada for Sativex (Press Release). [cited; Available from:
57. Perez J. Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*. 2006; 42(8): 495-503.
58. Potter DJ, Clark P, Brown MB. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J Forensic Sci*. 2008; 53(1): 90-4.
59. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol*. 1992; 16(5): 276-82.
60. Hunault CC, Mensinga TT, de Vries I, Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 201(2): 171-81.
61. Sativex® spray oromucosale: Riassunto della Caratteristiche del Prodotto, Almirall 2013. [cited; Available from:
62. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, Broussalis E, Hartung HP, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2012; 5(5): 255-66.
63. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *British journal of pharmacology*. 2004; 141(5): 765-74.
64. Rom S, Persidsky Y. Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. *Journal of neuroimmune*

pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology. 2013; 8(3): 608-20.

65. Hilliard A, Stott C, Wright S, Guy G, Pryce G, Al-Izki S, et al. Evaluation of the Effects of Sativex (THC BDS: CBD BDS) on Inhibition of Spasticity in a Chronic Relapsing Experimental Allergic Autoimmune Encephalomyelitis: A Model of Multiple Sclerosis. *ISRN neurology*. 2012; 2012: 802649.

66. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10(4): 434-41.

67. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007; 14(3): 290-6.

68. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological research*. 2010; 32(5): 451-9.

69. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011; 18(9): 1122-31.

70. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(5): 639-45.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare innanzitutto il Professor Bonuccelli, per avermi concesso la possibilità di lavorare alla mia tesi presso la sua Unità operativa, in un ambiente professionale ed organizzato.

Allo stesso modo, vorrei ringraziare il Professor Iudice, che mi ha sempre fornito insegnamenti non solo didattici, ma anche di vita all'interno dell'ospedale. Con lui, ringrazio anche il personale dell'Ambulatorio per le malattie demielinizzanti ed in particolare Ilaria, che ha risposto a tutte le mie domande con infinita pazienza e gentilezza.

Un ringraziamento speciale va a tutta la mia famiglia, Babbo e Mamma in primis, per aver sempre creduto in me non facendomi mancare mai niente, a partire dal supporto morale.

Un grande ringraziamento va alla mia ragazza Giulia, che mi è sempre stata a fianco nei momenti difficili, ed alla sua famiglia, che mi ha sempre considerato e fatto sentire parte del loro nucleo.

Ringrazio i miei amici di sempre Francesco, Dario e Simone, per aver avuto sempre la capacità di farmi sorridere e divertire.

Ringrazio infine tutti le persone che ho conosciuto durante questo corso di laurea, ed in particolare a Valerio e Leonardo, per aver condiviso insieme a me momenti di difficoltà e di svago.