

LA SFIDA Ogni giorno mille nuove diagnosi infauste

La rabbia dei malati di tumore «Basta tagli sulla nostra pelle»

In tempi di crisi molte amministrazioni locali riducono i fondi ai farmaci più efficaci. L'ex ministro De Lorenzo: «Lo Stato accenti il controllo»

LA PROPOSTA

«Favorire le grandi strutture e chiudere quelle meno operative»

MEDICINE «SALVAVITA»

Solo quattro Regioni assicurano l'erogazione di quelle più innovative

Enza Cusmai

■ Si rivolgono a tutti i leader in lizza alle prossime elezioni. Ma non sventolano una bandiera politica bensì un elenco di richieste per una vita dignitosa. Quella a cui avrebbe diritto ogni malato di cancro. Che non deve sentirsi emarginato né un cittadino di serie b.

Invece succede che quando la crisi economica morde i bilanci delle Regioni, qualche governatore, pur dirisparmiare, tende a tagliare con le forbici l'essenziale senza troppi indugi. E così in Veneto era stato già deciso per decreto (poi ritirato) di non somministrare un farmaco costoso alle donne malate di tumore alla mammella che avevano superato i 65 anni. E alle «Molinette» di Torino, in crisi di liquidità **farmaceutica**, avevano invitato i malati di tumore a comprarsi i medicinali per le terapie orali in farmacia e poi portarli in ospedale per la somministrazione.

Casi isolati ma significativi, che hanno fatto saltare dalla sedia i responsabili di tutte le associazioni italiane più importanti a cominciare dal Favo (Federazione italiana Associazioni di Volontariato in Oncologia). L'agguerrito presidente si chiama Francesco De

Lorenzo, medico, ex malato di cancro e influente politico nazionale. Ed è lui che ammonisce tutti e lancia un appello: «È ora che lo Stato accenti il controllo in campo sanitario. Bisogna modificare il titolo quinto della Costituzione che trasferisce le competenze alle regioni nella sanità: bisogna garantire uguale trattamento a tutti i malati, oggi questo non avviene». Un esempio: «Adecezione di Lombardia, Marche, Friuli, Piemonte, le altre regioni non garantiscono l'erogazione dei **farmaci** salvavita innovativi nonostante siano stati approvati dall'Aifa. E così i malati diventano dei pendolari e fanno la spola da una regione all'altra». Ma questo esercizio

silenzioso cresce ogni giorno di più. I numeri fanno tremare i polsi. L'anno scorso in Italia sono stati diagnosticati 364.000 nuovi casi di tumori maligni (circa 1.000 casi al giorno). E circa 2.250.000 hanno avuto una diagnosi positiva. Ormai le malattie neoplastiche rappresentano il 33% delle disabilità e inabilità di massa. I nuovi casi di tumore pesano sul bilancio dello Stato per

oltre 8 miliardi all'anno, pari a circa 25.800 euro l'anno per paziente. Come se non bastasse, ogni famiglia di un malato di tumore in media perde, tra spese dirette, indirette e mancato guadagno, ben 35.000 euro l'anno. Costi impossibili da sostenere. Così De Lorenzo lancia la sua proposta: «Bisogna smetterla di tagliare in modo orizzontale le spese sanitarie. A cominciare dai posti letto: vanno chiusi i reparti che operano poco e favorire quelli delle grandi strutture. Inoltre non si deve restringere l'erogazione dei **farmaci** perché ogni malato è uguale all'altro, sia che abiti in Lombardia sia che abiti in Calabria».

E ancora: «Basta ticket per le grandi malattie quando si tratta di **farmaci** salvavita. Il governo deve garantire la riabilitazione in ogni regione. Se ciò non avviene lo Stato deve riprendersi i soldi destinati. Purtroppo, al Sud l'assistenza domiciliare o la riabilitazione non esiste e i fondi vengono ingoiati in altre voci di bilancio. Questo è un andazzo che va stroncato».

De Lorenzo è un fiume in piena. I politici devono ascoltare questa grande massa di gente che soffre e che vuole scegliere nelle urne chi si prenderà a cuore le loro istanze. «Berlusconi ha approvato il piano oncologico e ha mantenuto le promesse fatte. Ora però bisogna attuarlo perché è fermo da due anni. Chi vuole stringere un patto con noi?».



I numeri della malattia

364 mila

Sono i tumori maligni diagnosticati in Italia nel solo 2012. Quasi mille nuovi casi ogni giorno

28%

È la percentuale di decessi dovuti, ogni anno, a tumori. Nella popolazione adulta il cancro diventa la prima causa

35 mila

La cifra che secondo il Censis la famiglia di un malato di tumore spende, tra costi e mancati guadagni, all'anno

Salute

La testimonianza

Il viaggio
«nella speranza»
dopo la diagnosi

a pagina 38

Il racconto Il «viaggio nella speranza» di una malata di sclerosi multipla

La storia di Graziella V.

La diagnosi, lo sconforto, il tentativo con il metodo Zamboni, il benessere, il ritorno dei sintomi, il difficile rapporto con i medici. La nuova attesa

Al Pronto soccorso era di turno proprio un neurologo: mi fa gli esami giusti e arriva alla verità

La gravidanza è una «zona franca», come se il sistema immunitario del figlio proteggesse quello della madre

Quando mi si sono richiuse le vene, ho percepito in alcuni dottori un sottile compiacimento

Una corsa a piedi nudi e controvento, la battaglia sul campo della sclerosi multipla. Definizione poetica, quella plasmata da una malata. Graziella V., 47 anni, di Torino, ha corso per diciotto anni. E adesso è finita su una sedia a rotelle. «La mia storia di malattia inizia nel 1995» racconta. Fino ad allora, solo sintomi poco decifrabili, per lei come per i medici.

Ultima di cinque figli di una cop-

pia del Sud, emigrata a Torino negli anni Cinquanta, Graziella ha assorbito l'energia della sua terra tramutandola in un dinamismo incontenibile. Dopo la laurea in giurisprudenza, subito trova lavoro come responsabile dell'ufficio legale di una società. Esce con i tanti amici, ama la musica, coltiva la sua passione: fotografare la natura, soprattutto d'autunno.

LA «SENTENZA»

«Un giorno, all'ennesimo strano



attacco, in preda alla confusione mentale e a una crisi di panico, sono arrivata in lacrime al Pronto soccorso dell'ospedale Martini, il più vicino a casa mia. Il caso vuole che fosse di turno un neurologo: mi ricovera, mi fa gli esami giusti e arriva alla diagnosi». Nei successivi cinque anni, la malattia di Graziella resta in silenzio, lei si sente solo più stanca e ha un'autonomia più limitata nelle camminate.

Più o meno nello stesso periodo, a Ferrara il chirurgo vascolare Paolo Zamboni inizia ad occuparsi della sclerosi multipla, perché è stata diagnosticata alla moglie Elena. Quello che si sa della malattia non gli basta, e non lo convince del tutto. Ma la teoria sulla CCSVI, l'insufficienza cronica venosa cerebrospinale, come concausa della grave patologia neurologica, è ancora solo un'idea abbozzata nella mente di Zamboni.

Nel 2000, quando ormai quella diagnosi di cinque anni prima è quasi dimenticata, la sclerosi torna ad azzannare Graziella. Le possibilità di cura sono totalmente affidate ai farmaci. «Soltanto un mese prima, i medici si erano ricreduti sulla diagnosi di sclerosi multipla, optando, invece, per un episodio isolato di encefalomielite acuta disseminata. A questo punto tornano sui loro passi, e mi propongono come terapia l'interferone: iniezioni sottocute tre volte la settimana. Lo prendo per due anni. I suoi pesanti effetti collaterali a partire dalla febbre cominciano a distruggermi la vita».

SOLO UNA TREGUA

Due anni dopo Graziella rimane incinta. «La gravidanza va benissimo, perché è una specie di "zona franca" nella sclerosi multipla. Molti medici dicono che il sistema immunitario del figlio protegge quello della madre anche nella sclerosi». Purtroppo, un anno dopo il parto, la malattia comincia la "virata" verso la forma peggiore: la *secondaria progressiva*. Nel 2005 Graziella decide di mettersi in cura in una struttura piemontese "dedicata" alla sclerosi multipla. «Nel nuovo centro attaccano subito a farmi il mitoxantrone, un chemioterapico specifico. Al di là di altri effetti indesiderati, il farmaco mi toglie le mestruazioni e così a 40 anni mi ritrovo già in menopausa, con tutte le conseguenze, anche psicologiche, di questa "perdita"». La progressione della malattia, però, non rallenta.

Siamo nel 2008. In dicembre, Paolo Zamboni pubblica online uno studio sui primi 65 malati di sclerosi multipla sottoposti ad angioplastica per insufficienza cronica venosa cerebrospinale. I risultati sono incoraggianti. E si scatena il finimondo.

L'anno che segue vede montare in Italia uno "tsunami" di tanti malati che vogliono sottoporsi all'angioplastica — la "liberazione", così la definiscono —, quasi ribellandosi ai neurologi, scettici verso Zamboni, e alle cure farmacologiche. Anche all'estero ormai si parla parecchio di CCSVI e fioriscono gli studi, dai risultati alterni; nel mondo accademico infuria la polemica, ma il "metodo Zamboni" si diffonde senza sosta e il professore tiene corsi per garantire la formazione a colleghi che intendono seguirlo.

SEMPRE PEGGIO

Graziella, intanto, peggiora. Smette di guidare e nei tragitti un po' lunghi inizia a usare la carrozzella; a casa ce la fa ancora a camminare con il deambulatore. Per fortuna, la sua azienda le dà la possibilità di guadagnarsi lo stipendio con il telelavoro. Da allora farà una vita sempre più da "reclusa". «Quando sei in queste condizioni non hai voglia di uscire. Non ti piaci. Non è bello passare davanti alle vetrine e vederti in carrozzella, con la pancia. Inoltre, restando in casa, dove c'è poca luce, subentra la carenza cronica di vitamina D, tipica dei malati di SM progressiva». Per lei cominciano a farsi sentire sempre maggiori le difficoltà del vivere quotidiano, ma almeno ha i suoi familiari che la sostengono. La sorella le trova un aiuto. A pagamento, ovvio. «Però è tutto molto difficile, a partire dall'educazione di mio figlio. Perdo autorevolezza perché non ho più la stima di me stessa che avevo un tempo. Non ho più neppure l'autorità. Avessi le gambe buone, quando mio figlio non vuole spegnere la Tv, mi alzerei e gli direi: bello, spegni e fila di là a lavarti! Ora lui cresce nell'anarchia e non ha più rispetto per me».

Tra il 2009 e il 2010, la teoria di Zamboni esplose sul web. Tra i malati di sclerosi multipla si creano due vere fazioni, "tradizionalisti" e "zamboniani", sotto le rispettive insegne delle associazioni Aism e CCSVI per la SM-Onlus. Quest'ultima associazione può contare anche sul "peso" mediatico di Nicoletta Mantovani, vedova di Luciano Pavarotti, anche lei malata di sclerosi multipla. I pazienti non vogliono aspettare: così proliferano i centri (soprattutto quelli privati) per la diagnosi di CCSVI e per l'intervento; aumentano anche i "viaggi della speranza" all'estero. Nell'ottobre del 2010 il Ministero della Salute decide di intervenire: l'angioplastica — si dice in pratica — è, in sé, un metodo consolidato; in relazione alla sclerosi multipla si raccomanda di seguire la strada degli studi controllati. Netta è, invece, a novembre, la presa di posizione del pre-

sidente della Società italiana di neurologia, Giancarlo Comi: gli associati — è il succo del messaggio — si astengano dal collaborare a qualsiasi studio sulla CCSVI.

LA «LIBERAZIONE»

Anche Graziella viene a sapere dell'insufficienza cronica cerebrospinale, tramite Facebook, sulla pagina di uno dei tanti gruppi di pazienti. E decide di tentare. I risultati le appaiono «stra-bi-lian-ti». Invece, la "liberazione" dura solo un mese. Il tempo di affacciarsi all'anno nuovo.

Quel 2011 è "infausto" per Graziella e anche per la CCSVI. A marzo, il Consiglio Superiore di Sanità dà un parere molto restrittivo sulla possibilità delle strutture pubbliche di effettuare angioplastiche in pazienti con sclerosi multipla; Regioni e Asl devono tenerne conto. A luglio il Ministero della Salute si allinea: interventi solo nell'ambito di sperimentazioni, autorizzate da Comitati etici. A ottobre vengono resi noti i risultati dello studio italiano CoSMo, che conclude per l'inesistenza di un nesso causale tra l'insufficienza cronica cerebrospinale e la sclerosi multipla. Un'altra sperimentazione, però, prende il via sul fronte opposto. È lo studio italiano multicentrico *Brave Dreams*, per verificare efficacia e sicurezza dell'intervento proposto da Zamboni, la sperimentazione più corposa fatta finora, interamente finanziata dalla Regione Emilia Romagna. Negli ultimi mesi, le richieste di angioplastica per pazienti di sclerosi multipla, nei pochi Centri pubblici che ancora operano dopo le disposizioni del Ministero della Salute e nei Centri privati che hanno continuato ad operare, schizzano alle stelle. Forse, anche trascinate da rinnovate dichiarazioni di Nicoletta Mantovani e da titoli di stampa che la definiscono "guarita" dalla sclerosi grazie al metodo del professore di Ferrara.

LA FORZA DI LOTTA

Negli ultimi dodici mesi, invece, Graziella sta confrontandosi con il brusco e doloroso ritorno alla situazione preintervento.

«Nella mia cartella clinica, all'ospedale dove oggi sono in cura, il neurologo, scrivendo dei miglioramenti che ho oggettivamente ottenuto con l'intervento, ha annotato: "il paziente riferisce soggettivamente...". E quando mi si sono richiuse le vene, ho percepito in alcuni medici un sottile compiacimento, come se mi dicessero: "Hai visto?". Ma io non torno indietro, voglio fare un altro intervento. Aspetterò la primavera. Una nuova primavera».

63 mila
I malati di **sclerosi multipla**
in Italia

20-40 anni
L'età della diagnosi
nella maggioranza dei casi

2-3%
La quota di casi
in cui la malattia insorge
prima dei 18 anni

2 a 1
La frequenza
della malattia nelle donne
rispetto agli uomini

La malattia

La sclerosi multipla è una malattia neurologica nella quale si ha una perdita di mielina, sostanza che avvolge i nervi e serve a garantire la corretta trasmissione degli impulsi nervosi. Le aree dove viene persa la mielina sono chiamate placche. Queste, dopo una fase iniziale infiammatoria acuta, possono dare luogo a «cicatrici», da cui il termine sclerosi.

Le fibre nervose trasmettono segnali dal cervello alla periferia

I sintomi

La malattia si manifesta con alterazioni della funzionalità nervosa molto variabili, sia per tipologia che per intensità e durata, diverse da paziente a paziente. I sintomi più comuni sono: **disturbi visivi e della sensibilità, fatica, debolezza** e dipendono dall'interruzione del passaggio degli stimoli nervosi nelle aree dove è stata persa la mielina.

5 Le forme diverse di sclerosi multipla

Nessun esame attualmente può stabilire nel singolo paziente, all'esordio, di quale forma si tratti

SM benigna - 20% dei casi

Si manifesta con pochi episodi acuti nel corso della vita, con sintomi che poi si risolvono senza lasciare disabilità

5% dei casi

Forma progressiva con ricadute

Ha un decorso progressivo fin dall'esordio e si manifestano anche episodi acuti caratterizzati da sintomi più gravi

10% dei casi

Forma primariamente progressiva

Non si hanno remissioni e ricadute, ma il progredire continuo dei sintomi verso una maggiore disabilità

SM clinicamente definita - 80% dei casi

85% dei casi

Forma recidivante-remittente

Caratterizzata da ricadute alternate a periodi di remissione, che possono durare anche molto a lungo

Nel 30-50% dei casi di recidivante-remittente

Forma secondariamente progressiva

È un'evoluzione che in genere si verifica dopo oltre 10-15 anni di malattia. La disabilità diventa persistente e progredisce nel tempo, senza più remissioni

Le cause

Non sono al momento certe. Si ritiene che conti la **predisposizione genetica**, ma non è una malattia ereditaria in senso stretto

Pare abbiano un ruolo (tuttora incerto) anche **fattori ambientali**, come l'esposizione a virus e batteri nei primi anni di vita, un basso livello di vitamina D, il fumo, agenti tossici e clima estremo

Si ritiene che la malattia abbia una **base autoimmune**: il sistema immunitario «impazzisce» e non riconosce come propri alcuni componenti della mielina, che quindi viene attaccata e distrutta

Secondo l'ipotesi del chirurgo vascolare dell'Università di Ferrara Paolo Zamboni, la sclerosi multipla potrebbe essere associata anche ad **alterazioni della circolazione venosa cerebrospinale**: la sclerosi sarebbe perciò una malattia venosa e della barriera ematoencefalica prima ancora che autoimmune

Salute

Come si cura oggi con i farmaci

Efficacia e limiti

Sicurezza

I preparati utilizzati da molti anni sono sicuri ma gravati talvolta da effetti collaterali pesanti

Efficacia

I prodotti più recenti hanno meccanismi d'azione più sofisticati ma hanno talora causato eventi avversi che inducono alla prudenza

Fino alla metà degli anni Novanta per la sclerosi multipla non c'era cura, solo cortisone (per altro ancora usato contro i sintomi) per ridurre l'infiammazione in fase acuta, poi nel '93 si è iniziato a usare l'*interferone beta*, un immunoregolatore che ha il vantaggio di allontanare nel tempo, e di ridurre, il rischio di attacchi che comportano sintomi estremamente variabili da persona a persona (diminuzione della forza, formicolii, calo della vista, vertigini, disturbi dell'equilibrio e della coordinazione, paralisi facciale) e vanno a compromettere, in maniera cumulativa, il sistema nervoso centrale.

All'interferone si è poi affiancato qualche anno dopo il *Glatiramer acetato*, un altro immunomodulatore. E a fine 2006 e nel 2011 sono arrivati altri due **farmaci** in grado di agire laddove i primi due non funzionano: il *Natalizumab* e il *Fingolimod*.

La sclerosi multipla che riguarda un numero limitato di pazienti (circa 63 mila in Italia) sembra aver attirato negli anni molti degli sforzi dell'industria **farmaceutica**, specie se si tiene conto che tra oggi e il 2018 è attesa la commercializzazione di una decina di nuovi **farmaci** attualmente in fasi diverse di studio. Ragioni di tanto interesse? Probabilmente anche il fatto che la sclerosi multipla possa fungere da modello per la cura di altre patologie autoimmuni, ma soprattutto perché si tratta di una malattia che colpisce persone giovani e le cure durano per molti anni. Comunque, nonostante tanti sforzi e tante ricerche nessuna delle terapie farmacologiche per ora è quella «ideale».

Quando si ha un alto profilo di sicurezza (e cioè non si corrono rischi gravi, né se ne temono di ignoti perché il farmaco è già da vent'anni e

più in uso) è bassa la tollerabilità: la terapia ha effetti collaterali, da fastidiosi a pesanti, che non sempre è possibile tenere sotto controllo con altri medicinali.

Oppure, ed è il caso dei nuovi prodotti, gli effetti collaterali sono pochi o assenti, ma non sono mancati gli eventi avversi che hanno indotto a escludere dai candidati all'uso diverse categorie di pazienti. E la fase di farmacovigilanza, che per forza di cose, inizia solo quando i medicinali sono in vendita, e vengono testati su larghi numeri, è appena iniziata.

Senza contare che esiste anche il problema costi delle cure. Se per i «vecchi» *interferone beta* si può andare dai 1.200 ai 1.600 euro circa al mese e così pure per il *Glatiramer acetato*, con i **farmaci** di nuova generazione (per i quali l'industria deve ovviamente rifarsi delle spese per la ricerca) i costi salgono e si va da 2.000 fino a 3.000 euro al mese.

«In alcune regioni — quando non si sono avute discrepanze anche tra Asl e ospedali di una stessa regione — si sono registrati ritardi nell'accogliere in Prontoario i nuovi prodotti, costringendo i pazienti — come racconta Carlo Pozzilli, responsabile del Centro sclerosi multipla dell'Università La Sapienza di Roma — a cambiare perfino residenza».

«Anche se va precisato che i malati attualmente in cura sono circa 40 mila e tra questi quelli che usano i nuovi medicinali solo 5 mila. E visto che la spesa **farmaceutica** complessiva è pari solo al 13-14% della spesa sanitaria complessiva — polemica Pozzilli — il nostro SSN avrebbe ben altre occasioni per risparmiare. Senza contare che le cure prevengono disabilità ben più costose per la comunità».

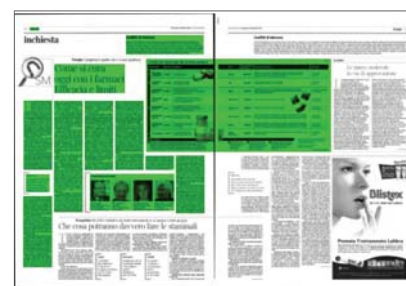
Ma come mai i **farmaci** più cari

vengono dati a pochi malati? Questione, appunto, di risparmio?

«I medicinali a disposizione vengono definiti di prima o di seconda linea — spiega Giancarlo Comi, presidente della Società italiana di neurologia —. Come è intuitivo, si passa alla seconda, che comprende i prodotti più innovativi, solo quando la prima ha fallito o in casi in cui la malattia si presenta fin da subito come particolarmente aggressiva. Ma si tratta di una distinzione fatta dall'Agenzia europea del farmaco che, per esempio, negli Usa, dove non c'è un sistema di assistenza pubblica e ognuno decide — e paga — per sé, non esiste».

Va anche precisato, e nessuno dei neurologi intervistati ha dimenticato di dirlo, che i nuovi **farmaci**, accanto alle loro indubbe doti, hanno dimostrato di porre problemi non da poco. Partiamo dal *Natalizumab*: come tutti **farmaci** vecchi e nuovi per la sclerosi multipla combatte l'infiammazione, ma ha un meccanismo d'azione innovativo che lo «rende efficace nel bloccare la malattia in oltre il 70% dei casi contro il 35-40% circa di successo ottenuto con i prodotti tradizionali — sottolinea Pozzilli — ed è anche semplice da usare: basta una flebo al mese».

«Il *Natalizumab* agisce contro i linfociti "cattivi", "aizzati" da un siste-



ma immunitario fuori controllo, indirizzati a distruggere la guaina mielinica, deputata a proteggere gli assoni (le fibre nervose) lungo i quali viaggiano gli "ordini" che partono dal cervello e raggiungono il midollo spinale. Insomma, questo farmaco agisce a monte, prima che si crei un danno, e probabilmente proprio per questo è tanto efficace — precisa Comi —. Il *Natalizumab* non distrugge i linfociti aggressivi, ma in pratica impedisce loro di entrare nel tessuto nervoso. Questo ha però una conseguenza sgradita: se il farmaco viene sospeso, i linfociti che si sono accumulati e "incattiviti" si scatenano e si ha un effetto "rimbalzo": la malattia per almeno 6-8 mesi si ripresenta molto più aggressiva, poi tutto ritorna all'equilibrio preesistente alla cura con il *Natalizumab*.

Ma perché sospendere un farmaco tanto efficace? «Il *Natalizumab* non agisce soltanto contro i linfociti cattivi ma anche contro quelli "buoni" che ci difendono dalle infezioni. Oltre il 50% di noi ha nel proprio organismo un virus, il virus JC, che normalmente non causa guai, ma se gli anticorpi che ci difendono sono messi a tacere, il virus si risveglia e c'è il rischio che entri nel cervello causando la *leucoencefalopatia multifocale progressiva* (PML, Progressive multifocal leukoencephalopathy) dagli esiti anche fatali» riprende Pozzilli.

«Il rimedio però c'è: — chiarisce Gianluigi Mancardi, direttore del Dipartimento di neuroscienze dell'Università di Genova — andare a verificare con un test, prima di iniziare la terapia, se si è portatori del virus JC, tenendo comunque presente che prima che si attivi ci vogliono almeno due anni di cura con il *Natalizumab*. E comunque, anche dopo i fatidici due anni, si deve valutare caso per caso quali sono i possibili rischi e i possibili benefici di un uso prolungato e decidere se il livello di rischio è accettabile».

E il *Fingolimod* che caratteristiche ha? «È il primo farmaco per uso orale — spiega Comi —. Agisce su dei recettori espressi sulla superficie dei linfociti. Questi recettori servono ai linfociti come una chiave da inserire nella toppa per uscire dai linfonodi quando, nel loro migrare, si trovano a passare da queste stazioni del sistema immunitario. I linfociti in questo modo rimangono consegnati nelle loro "case" e non possono aggredire la mielina delle fibre nervose. Il farmaco blocca l'attività della malattia in circa la metà dei pazienti».

Ma, anche qui c'è un «ma». I recettori espressi dai linfonodi sono presenti anche su molte altre cellule, comprese quelle che regolano la frequenza cardiaca e l'utilizzo di *Fingolimod* può causare un transitorio rallentamento del battito cardiaco e un aumento della pressione arteriosa.

«Ecco perché ora la prima dose di questo farmaco si assume sotto monitoraggio cardiaco, monitoraggio che dura sei ore in modo da capire chiaramente come reagisce il paziente» aggiunge Comi.

Il *Fingolimod*, tuttavia, proprio perché è così potente, riduce tutti i linfociti in circolo e abbassa le difese immunitarie, tanto da aver reso mortale un banalissimo caso di varicella. Un rischio apparentemente semplice da evitare: basta verificare se la persona in cura ha già anticorpi contro il virus della varicella, il che dimostra che è già stata attaccata dalla malattia e non può reinfezzarsi. Ma se oltre a quello della varicella ci fossero altri virus potenzialmente pericolosi quando si è in terapia? «Per adesso

— risponde Giancarlo Comi — non ci sono evidenze di altre complicazioni infettive». Un ulteriore limite delle terapie attuali è la loro scarsa utilità quando la malattia è avanzata, è entrata nella cosiddetta fase progressiva. «Per trovare una soluzione anche per questa fase di malattia, quella che causa più disagi, è appena partita un'iniziativa internazionale promossa dalle associazioni dei malati, tra le quali la Fondazione italiana sclerosi multipla, che prevede un investimento di circa 30 milioni di euro» puntualizza Comi. «Non bisogna poi dimenticare — aggiunge Mancardi — il ruolo della riabilitazione, che non è più solo quella di una volta, essenzialmente "passiva": anche in questo settore si sono fatti molti progressi. E per i muscoli contratti si può ricorrere alla tossina botulinica».

Qui si parla della progressione della malattia, e se ad ammalarsi sono bambini? «Solo il 4% di sclerosi multipla insorge prima dei 16 anni e la percentuale scende allo 0,4 prima dei dieci anni di età. Nei più giovani la malattia è particolarmente aggressiva perché la risposta infiammatoria è molto forte, e questo rende qualche volta necessario ricorrere a farmaci come il *Natalizumab*. D'altra parte i bambini hanno una capacità di recupero del tessuto cerebrale, come d'altronde di tutti i tessuti, eccezionale. Insomma, la mielina si riforma meglio» risponde Pozzilli.

Altro problema: l'aderenza alle terapie. Anche e soprattutto perché le terapie danno problemi. C'è chi riferisce perfino di convulsioni, vertigini, vista annebbiata, confusione mentale, e in generale di un malessere e di una stanchezza tali da essere talvolta più penosi degli stessi attacchi della malattia.

«L'interferone dà problemi — conferma Pozzilli — e i più comuni sono: stanchezza persistente, mal di testa, febbre, stipsi. E il *Glatiramer acetato* può causare ponfi nel luogo dell'iniezione e dar luogo ad allergie».

«Si può certo ricorrere ad antinfiammatori per contrastare la febbre, il dolore muscolare e l'astenia, ma un 10-15% di malati continua ad avere questi sintomi» aggiunge Maria Trojano, attuale presidente di Ectrim, l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.

«L'aderenza alla terapia, certamente influenzata anche dalla presenza di sintomi collaterali, è un problema in tutte le malattie croniche — continua Trojano — e questa non fa certo eccezione. Solo il 30-40% dei pazienti segue fedelmente le prescrizioni: non interrompe la cura e non si auto-

riduce la dose. E l'aderenza alle cure è scarsa proprio nei primi due anni della malattia, quando i risultati delle terapie possono essere migliori».

Cure a vita o cure a lungo? Se si sta bene perché continuare con i farmaci? «Anche nei momenti di remissione, i farmaci vanno assunti, perché allontanano nel tempo le ricadute, ne possono ridurre la violenza e servono a scongiurare o a procrastinare lo stadio di sclerosi progressiva» afferma Comi.

«Mai" e "a vita" sono termini scoraggianti. Le cure si possono sospendere anche per un paio di anni, se una donna desidera un figlio. E poi chissà che in futuro non si trovi una soluzione definitiva, qualcosa che sradichi la malattia invece di tenerla a bada. È il sogno di tutti malati. Ecco perché suscitano tante speranze la Ccvi e le terapie con le staminali. Anche se lo stesso Zamboni non ha mai detto che dopo l'intervento si possono interrompere le cure farmacologiche, nella testa della gente c'è sempre l'idea che la chirurgia "estirpi" il male alla radice. E se anche non è vero, le staminali (vedi box) fanno sperare a chi è già in carrozzella di tornare a camminare» dice Pozzilli.

«Vorrei poi ricordare che questa malattia, forse come tutte, è pesantemente influenzata dal benessere psicologico. E non lo provano solo i mille episodi che ognuno di noi neurologi potrebbe raccontare: gente che sta bene, non ha ricadute per dieci anni e più, e poi dopo un divorzio o la scoperta di un tumore torna a stare male. Lo provano i dati scientifici. In uno studio americano, per esempio, si è visto che l'uso di un antidepressivo riduce un elemento "misurabile" come l'infiammazione cerebrale del 40%. In un'altra ricerca si è visto che la psicoterapia aiutava a mantenere uno stato di stabilità della malattia in circa il 70% dei pazienti che la praticavano, contro il 43% osservato nel gruppo di controllo. Un motivo in più per essere cauti quando si parla con i pazienti e per non distruggere mai le speranze».

I medicinali rimborsati dal Servizio sanitario

Principio attivo	Specialità	Confezione
1 FINGOLIDOM CLORIDRATO	GILENTA	28 capsule 0,5 mg
2 GLATRAMER ACETATO	COPAXONE	28 siringhe per iniezioni sottocutanee 20 mg/ml
INTERFERONE BETA 1A	AVONEX	4 siringhe per iniezioni intramuscolo IM 30 mcg/0,5 ml oppure 4 penne preimpiegate soluzione IM 30 mcg/0,5 ml
INTERFERONE BETA 1A	REBIF	12 siringhe per iniezioni sottocutanee 12.000.000 UI oppure penna sottocutanea 4 cartucce 24.000.000 UI/ml
3 INTERFERONE BETA 1A	REBIF	12 siringhe per iniezioni sottocutanee 6.000.000 UI oppure penna sottocutanea 4 cartucce 12.000.000 UI/ml
INTERFERONE BETA 1B	BETAFERON	15 flaconcini per iniezioni sottocutanee 0,25 mg/ml
INTERFERONE BETA 1B	EXTAVIA	15 flaconcini SC 250 mcg/ml + 15 siringhe
4 NATALIZUMAB	TYSABRI**	1 flaconcino per iniezione endovenosa 300 mg 15 ml

Effetti collaterali
1 Può causare un transitorio rallentamento del battito cardiaco e un aumento della pressione arteriosa. La prima dose di questo farmaco si assume sotto monitoraggio cardiaco di sei ore. Fingolimod abbassa le difese immunitarie, tanto da aver reso mortale un caso di varicella. Un rischio che si può evitare verificando se la persona in cura ha già anticorpi contro il virus della varicella. Per ora non ci sono evidenze di altre complicazioni infettive
2 L'effetto collaterale più comune è costituito da pruriti nel luogo dell'iniezione e da allergie
3 Tra gli effetti indesiderati più comuni ci sono: sintomi simil-influenzali; stanchezza persistente, mal di testa, febbre e anche stipsi
4 Può causare la leucoencefalopatia multifocale progressiva, malattia grave da virus JC, il cui rischio può però essere valutato con un test

Ditta	Costo giornaliero della terapia*	Indicazioni terapeutiche	Posologia
Novartis	106,10 €	Indicato in seconda linea in monoterapia, nella forma recidivante-remittente ad elevata attività, non rispondente a interferone-beta, oppure nella forma recidivante-remittente grave a evoluzione rapida	Una capsula al giorno
Teva	45,34 €	Farmaco di prima linea per ridurre le recidive in pazienti deambulanti con fasi di remissione	Un'iniezione al giorno
Biogen	46,73 €	Farmaco di prima linea per forme recidivanti, per rallentare la progressione della disabilità e la frequenza delle recidive, inoltre per pazienti con singolo evento demielinizante grave	Un'iniezione una volta alla settimana
Merck Serono	13,81 €	Indicato in prima linea per la forma con recidive	Tre iniezioni alla settimana
Merck Serono	20,55 €	Indicato in prima linea per la forma con recidive	Sei iniezioni alla settimana
Bayer Schering	39,24 €	Indicato per il trattamento di pazienti con un singolo evento demielinizante grave. Inoltre per pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente con 2 o più recidive in 2 anni o in pazienti con forma secondaria progressiva in fase attiva, con recidive	Un'iniezione a giorni alterni
Novartis	39,24 €	Indicato per il trattamento di pazienti con un singolo evento demielinizante grave. Inoltre per pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente con 2 o più recidive in 2 anni o in pazienti con forma secondaria progressiva in fase attiva, con recidive	Un'iniezione a giorni alterni
Biogen/Elan Pharma	99,02 €	Indicato in seconda linea nelle forme multiple recidivanti, ad elevata attività, in gruppi specifici di pazienti	Un'iniezione al mese

* Il costo suddiviso per 30 giorni indipendentemente dal diverso numero di somministrazioni al mese previsto dai differenti farmaci
 ** Tysabri è l'unico in fascia H, mentre tutti gli altri sono in fascia A
 Nota elaborazione su dati Alfa

Conflitti di interesse

Giancarlo Comi dichiara di aver ricevuto onorari per aver partecipato alle riunioni scientifiche per Novartis, Teva Pharm. Ind., Sanofi, Genzyme, Merck Serono, Bayer, Serono Symposia International Foundation e Actelion; dichiara inoltre di aver ricevuto onorari come relatore a congressi per Novartis, Teva Pharm. Ind., Sanofi, Genzyme, Merck Serono, Bayer e Serono Symposia International Foundation. Gianluigi Mancardi dichiara di aver ricevuto finanziamenti per supporto alla ricerca e partecipazione a Congressi da Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Novartis, Merck Serono, Schering.

Conflitti di interesse

Carlo Pozzilli dichiara di aver ricevuto onorari come relatore a congressi e come consulente da Sanofi-Aventis, Biogen Idec, Bayer Schering, Merck Serono, Genzyme e Novartis; inoltre di aver ricevuto finanziamenti per la ricerca da Merck Serono, Biogen Idec, Bayer Schering e Novartis. Maria Trojano dichiara di aver ricevuto onorari come relatore a congressi da Sanofi-Aventis, Biogen Idec, Bayer Schering, Merck Serono, Novartis e finanziamenti per la ricerca da Merck Serono, Biogen Idec, Novartis, Bayer. Angelo Ghezzi dichiara di aver ricevuto compensi come oratore da Bayer Schering, Biogen-Dompè, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, Allergan; come consulente da Actelion, Merck Serono, Teva, Novartis, Biogen Idec. Ha ricevuto sponsorizzazioni per partecipare a congressi nazionali e internazionali da Bayer Schering, Biogen-Dompè, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis. Antonio Uccelli dichiara di non avere conflitti di interesse direttamente sulle staminali, per altri tipi di attività di ricerca clinica di aver ricevuto onorari come relatore a congressi e consulente da Sanofi-Aventis, Biogen Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Roche, Teva, Allergan, Novartis, e finanziamenti per la ricerca da Merck-Serono, Biogen Idec, Bayer-Schering, Novartis.

I neurologi intervistati



Carlo Pozzilli, responsabile del Centro sclerosi multipla Un. La Sapienza, Roma



Giancarlo Comi, presidente della Società italiana di neurologia



Gianluigi Mancardi, direttore Dipartimento di neuroscienze dell'Università di Genova



Maria Trojano, presidente Ectrim, Eur, Committee for Treatment and Research in Ms

Salute

Le nuove molecole
in via di approvazione

Le sperimentazioni sui farmaci contro la sclerosi multipla sono numerosissime. Quali sono i medicinali in dirittura d'arrivo, che nell'arco di due o tre anni potrebbero essere in uso clinico? Fra i più imminenti c'è *teriflunomide* (prodotto da Genzyme), approvato nel settembre 2012 dalla FDA statunitense e atteso entro la prima metà del 2013 in Europa, a giugno 2014 in Italia. Tempi simili per il *dimetilfumarato* (Biogen Idec), al momento in discussione all'European Medicines Agency che dovrebbe dare l'assenso entro maggio 2013, per poi iniziare l'iter per la rimborsabilità in Italia. «Entrambi si prendono per via orale, hanno una buona efficacia e soprattutto sono ben tollerati: speriamo che possano essere usati in prima linea, se il prezzo sarà ragionevole — osserva Angelo Ghezzi, responsabile del Gruppo di studio sulla sclerosi multipla della Società italiana di neurologia —. E' stata invece fermata la sperimentazione e la registrazione di *cladribina* (Merck Serono, ndr), anch'essa orale, che pareva molto efficace ma aveva un profilo di sicurezza da chiarire: sarebbe stato utile poterla avere per chi proprio non risponde a nulla. C'è poi *laquinimod* (prodotto da Teva, ndr), interessante perché a fronte di una moderata efficacia sulle ricadute pare avere un effetto neuroprotettivo che rallenterebbe la progressione della malattia». *Laquinimod* tuttavia è ancora nella fase 3 della sperimentazione e non è partito l'iter di registrazione, per cui i tempi di arrivo in uso clinico sono incerti. Per la prima metà del 2014 è prevista invece l'approvazione USA ed europea dell'*interferone pegilato beta 1-a* (Biogen Idec), che dovrebbe permettere un minor numero di iniezioni. All'orizzonte ci

sono poi anticorpi monoclonali con bersagli specifici, come *alemtuzumab* (Genzyme), che dovrebbe essere approvato in Europa entro giugno 2013 e dall'AIFA entro la prima metà del 2014: nelle sperimentazioni è emersa una buona capacità neuroprotettiva e una riduzione molto consistente del tasso di riacutizzazioni, quasi doppia rispetto ai medicinali di prima linea. È un anticorpo monoclonale anche *ocrelizumab* (Roche), al momento in fase 3 della sperimentazione: le procedure di registrazione dovrebbero arrivare nel 2015, quando è atteso anche l'arrivo di *daclizumab HYP* (anticorpo monoclonale in formulazione sottocutanea di Biogen Idec-Abbott). «Gli anticorpi monoclonali bloccano i linfociti e hanno dimostrato una buona efficacia sulle ricadute: c'è perciò molta attesa ma è bene ricordare che in diversi casi, ad esempio con *alemtuzumab*, sono possibili svariati effetti collaterali. L'ampia scelta di farmaci e le caratteristiche peculiari di ciascuno imporranno perciò uno stretto controllo da parte del centro specializzato, sia per dare il medicinale più adatto a ciascuno sia per un monitoraggio adeguato, che riesca a cogliere le prime avvisaglie di eventi avversi» conclude Ghezzi.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

