

# **RACCOLTA E ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI NEI PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE-REMITTENTE**

*A cura della Dott.ssa Antonia Manti*

## **INTRODUZIONE**

La sclerosi multipla (MS) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce più di 2.3 milioni di persone nel mondo, con una predominanza nelle donne (rapporto uomo/donna: 2:1, ma alcuni report indicano anche 3:1) (1,2). Questa malattia è associata a sintomi diversi, a seconda delle aree del SNC interessate dalla demielinizzazione. I sintomi più frequenti sono: affaticamento, dolore, disfunzioni della vescica e dell'intestino, problemi visivi, depressione, spasticità, disfunzioni sessuali, problemi di movimento e coordinazione. La MS recidivante-remittente (RR-MS) è la forma più comune di MS. Circa l'85% delle persone ha inizialmente questa forma, caratterizzata da attacchi sintomatici (recidive) seguiti da un recupero parziale o totale (remissioni) (2). Nella maggior parte dei pazienti, la malattia si sviluppa gradualmente in una fase progressiva cronica. Le terapie modificanti la malattia (DMTs) sono utilizzate allo scopo di prevenire o ridurre il numero di recidive che si verificano nella RR-MS e ritardare la progressione della malattia. I DMTs includono farmaci iniettabili come Interferone  $\beta$ -1a (IFN  $\beta$ -1a-A), interferone  $\beta$ -1a (IFN  $\beta$ -1a-R), interferone  $\beta$ -1b (IFN  $\beta$ -1b-B), interferone  $\beta$ -1b (IFN  $\beta$ -1b-E), peginterferone  $\beta$ -1a (PEG IFN  $\beta$ -1a) e glatiramer acetato (GA), terapie endovenose come natalizumab (NAT) e farmaci orali come fingolimod, teriflunomide e dimetilfumarato (DMF). In questo scenario, la farmacovigilanza riveste un ruolo fondamentale per l'acquisizione di nuovi dati, al fine di approfondire e aggiornare costantemente il profilo di sicurezza dei farmaci. In effetti, i problemi di sicurezza di alcune terapie sono emersi solo durante gli studi di estensione e post-marketing. A tal fine è stato condotto uno studio osservazionale postmarketing multicentrico di farmacovigilanza, sponsorizzato dall'Agenzia italiana per i farmaci (AIFA) che ha analizzato le reazioni avverse al farmaco (ADRs) attese e inattese nei pazienti RR-MS trattati con DMT, al fine di valutare il loro profilo di sicurezza.

## **CARATTERISTICHE DELLO STUDIO**

Lo studio ha coinvolto tre regioni italiane (Liguria, Sicilia e Sardegna) per una durata di 24 mesi. In particolare, sono state raccolte segnalazioni di ADRs da parte di pazienti RR-MS appartenenti a quattro ospedali, di cui due a Cagliari, uno a Messina e uno a Genova. Sono stati monitorati i seguenti farmaci: IFN  $\beta$ -1a-A, IFN  $\beta$ -1a-R, IFN  $\beta$ -1b-B, IFN  $\beta$ -1b-E, PEG IFN  $\beta$ -1a, GA, NAT, Fingolimod, teriflunomide e DMF. Per ogni paziente che ha

riportato ADRs sono stati raccolti dati personali (età e sesso), anamnesi, la presenza di eventuali comorbidità, precedenti terapie per la MS e il numero di dosi assunte prima dell'inizio della ADR. Tutte le segnalazioni ricevute durante lo studio sono state analizzate al fine di valutare le ADRs attese e inattese. La coorte esaminata nei quattro ospedali partecipanti era composta da 6.039 pazienti con RR-MS. Sono state registrate un totale di 265 segnalazioni di ADRs in pazienti affetti da RR-MS (205 donne e 60 uomini, età media  $42.06 \pm 10.33$  anni), poiché alcuni pazienti hanno riportato più di una ADR sono state registrate un totale di 411 ADRs. Tra queste, 346 reazioni sono state considerate note, mentre 65 inattese. Alcuni dei pazienti arruolati avevano ricevuto precedentemente altre terapie, nella maggior parte dei casi IFN. Al contrario, quasi tutti i pazienti dello studio trattati con IFN non hanno ricevuto precedenti terapie, ad eccezione di PEG IFN  $\beta$ -1a, in linea con il fatto che gli IFN rappresentano il trattamento di prima linea.

## **INTERFERONE (IFN)**

Nello studio preso in esame, circa il 42% delle segnalazioni di ADRs sono state attribuite agli IFN. Nello specifico si sono avuti 154 effetti avversi, di cui il 9% inaspettati e il 5.84% registrato come evento grave.

### ***IFN $\beta$ -1a***

Ci sono state 53 segnalazioni di ADRs con IFN  $\beta$ -1a-A, di cui 23 in politerapia e 30 in monosomministrazione, di queste, 21 hanno riportato eventi avversi attesi, un caso solamente ha riportato una ADR inattesa (Tabella 1), mentre nell'altro caso è stata riportata sia una ADR attesa che inattesa. Dei 30 casi in monosomministrazione correlati a IFN  $\beta$ -1a-A, due sono stati inaspettati, quali umore irritabile e disfunzione erettile (Tabella 1). Generalmente, gli effetti avversi più comuni durante la terapia con IFN  $\beta$ -1a-A sono stati sintomi simil-influenzali (N=10) di lieve gravità e solo in tre casi è stato necessario interrompere la somministrazione del farmaco a causa di reazioni al sito di iniezione, queste sono state meno comuni e registrate come necrosi grave (N = 2) che ha portato alla sospensione del farmaco e in un caso c'è stata la formazione di un livido (N= 1). Sono stati anche raccolti disordini generali indotti da IFN  $\beta$ -1a-A, come piresia (N = 2), malessere (N = 1) e dolore (N = 1), così come sintomi muscoloscheletrici come mialgia (N = 2) e artralgia (N = 2). Altri eventi avversi attesi sono stati i seguenti: vomito (N = 1), leucopenia (N = 1), prurito (N = 1), diarrea (N = 1), tachicardia (N = 1), disturbo ansioso-depressivo (N = 1) e aumento delle transaminasi epatiche (N = 1). Infine, è stata registrata una grave sindrome nevrotica (N = 1) che ha portato alla sospensione di IFN  $\beta$ -1a-A. Dalle segnalazioni ricevute è emerso che IFN  $\beta$ -1a-A è stato sospeso definitivamente nel 34.78% dei casi a causa delle ADRs, mentre nel 4.35% il trattamento è stato sospeso solo temporaneamente e nel 60.87% i pazienti hanno continuato la somministrazione del farmaco.

Riguardo le ADRs attese gli effetti avversi più comunemente osservati sono stati sintomi simil-influenzali (N = 8) e cefalea (N = 7). Le reazioni al sito di iniezione sono state segnalate nel 16.12% dei casi, e nello specifico sono stati ascisso (N = 1), dolore (N = 1), arrossamento (N = 1), eritema (N = 1) e necrosi (N = 1) di intensità lieve-moderata. L'IFN  $\beta$ -1a-R è stato associato a disfunzione epatica in tre casi. Sono stati anche osservati disordini generali, come piressia (N = 1) e astenia (N = 2), così come reazioni muscoloscheletriche quali artralgia (N = 1), rigidità muscolo-scheletrica (N = 1) e dolore alle estremità (N = 1). Inoltre, lieve insonnia (N = 2) e orticaria grave (N = 1). Un paziente trattato con IFN  $\beta$ -1a-R ha manifestato una disfunzione erettile e in seguito a questa ADR inaspettata, il farmaco è stato interrotto. Le altre ADRs registrate sono state tachicardia (N = 1), attacchi di panico (N = 1) e irritabilità (N = 1). IFN  $\beta$ -1a-R è stato definitivamente sospeso nel 35.48% dei casi.

### **IFN $\beta$ -1b**

Sono state segnalate 15 ADRs riguardanti l'IFN  $\beta$ -1b-B in 24 mesi, il 40% delle quali riferito a soggetti affetti da comorbidità. Le ADRs maggiormente riportate sono state reazioni al sito di iniezione, riscontrate nel 60% dei casi e descritte come dolore (N = 5), lividi (N = 1), reazione cutanea (N = 1) e ascisso (N = 1) di intensità lieve-moderata. Inoltre, il 33.3% dei casi sono stati correlati a disturbi generali, come sintomi simil-influenzali (N = 1), piressia (N = 2), astenia (N = 1) e malessere (N = 1). Inoltre, sono stati registrati cefalea (N = 2), miastenia (N = 1), parestesia (N = 1), linfopenia (N = 1) e aumento della  $\gamma$ -glutamyl-transferasi (N = 1). Tra i report analizzati, il 73.3% si è risolto con la sospensione di IFN  $\beta$ -1b-B. Durante lo studio, sono state segnalate solo due ADRs riguardanti l'IFN  $\beta$ -1b-E. Il primo caso è stato correlato a un soggetto che ha riportato un dolore addominale moderato e una moderata rachialgia inaspettata, a causa della quale il farmaco è stato sospeso. L'altro caso riguardava un paziente che soffriva di depressione ed ernia del disco, ed ha sviluppato un'orticaria inaspettata di lieve entità che non ha determinato la sospensione del farmaco (Tabella 1).

### **PEG IFN $\beta$ -1a**

Tra i diversi IFN  $\beta$ , il più alto numero di segnalazioni ricevute è stato attribuito a PEG IFN  $\beta$ -1a (N = 42). I pazienti che hanno riportato ADRs hanno avuto malattie concomitanti nel 38% dei casi. Sono state raccolte 64 ADRs di cui 57 note associate a PEG IFN  $\beta$ -1a e 7 ADRs inattese. Nello specifico, sindrome simil-influenzale (N = 17) nel 40.47% dei casi, con un'intensità variabile da lieve a grave. Una percentuale uguale è stata correlata a reazioni al sito di iniezione lieve-moderate, descritte come arrossamento (N = 9), rash (N = 5), eritema (N = 2) e necrosi (N = 1). Si sono verificati anche disordini generali come febbre (N = 6) e astenia (N = 2), così come mialgia (N = 4), artralgia (N = 3), orticaria (N = 3), linfopenia (N = 3) e trombocitopenia (N = 1). Inoltre, è stato registrato un moderato aumento delle transaminasi epatiche (N = 1). Tutte le ADRs

inaspettate riportate hanno avuto una gravità lieve-moderata e sono riportate in Tabella 1. Nel 26.83% dei casi, la ADR ha richiesto l'interruzione di PEG IFN  $\beta$ -1a.

### **GLATIRAMER ACETATO (GA)**

Delle 59 ADRs attribuite all'utilizzo di GA solo il 13.56% delle reazioni è stato inatteso e sono state di grado moderato-grave (tabella 1). In particolare, il 33% delle segnalazioni fa riferimento a reazioni di grado medio-grave, che si sono verificate immediatamente dopo la somministrazione di GA e per lo più risolte entro un giorno, come eruzione cutanea (N = 5), dispnea (N = 4), tachicardia (N = 3), piressia (N = 2), vampate di calore (N = 2), dolore toracico (N = 2), sensazione di soffocamento (N = 2), ansia (N = 2), palpitazione (N = 1), sincope (N = 1), vomito (N = 2), depressione (N = 1), nausea (N = 1), stato confusionale (N = 1) e difetto del campo visivo (N = 1). Anche reazioni al sito di iniezione di gravità lieve-moderata sono state comuni (30% dei casi) e sono state edema (N = 5), rash (N = 3), prurito (N = 1), dolore (N = 1), e arrossamento (N = 1). Inoltre, reazioni di ipersensibilità moderate o gravi (N = 3) si sono verificate dopo la somministrazione di GA e, in tutti questi casi, è stata decisa la sospensione del farmaco. Le ADRs impreviste sono state principalmente di grado moderato-grave: attacchi di panico (N = 3), tachipnea (N = 1) e umore irritabile (N = 1). Inoltre, un paziente ha riportato vertigini e instabilità posturale di intensità moderata, oltre a una leggera emiparesi per circa 5 mesi, che tuttavia non ha comportato la sospensione del farmaco. Tra i report analizzati, il 53.33% ha provocato l'interruzione di GA a causa della ADR.

### **NATALIZUMAB (NAT)**

Ci sono state sette segnalazioni di ADRs in pazienti trattati con NAT, sottoposti a 3-109 somministrazioni (una infusione/mese). In particolare, solo due segnalazioni hanno riguardato soggetti che soffrivano di malattie concomitanti: il primo era affetto da diabete e l'altro presentava disturbi ansiosi-depressivi. Circa l'86% delle segnalazioni ha incluso pazienti trattati con NAT per un periodo superiore a 24 mesi, dopo il quale aumenta il rischio di sviluppare la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), tuttavia, non è stato segnalato alcun caso. Sono state raccolte 11 ADRs, principalmente di gravità lieve-moderata, il 63.64% delle quali inattese (Tabella 1). Invece, reazioni attese sono state la febbre (N = 3) e il dolore toracico (N = 1) tosse (N = 2), frattura del femore (N = 1), parestesia (N = 1), ipostenia (N = 1), diarrea (N = 1) e broncopolmonite (N = 1), solo due pazienti hanno sospeso NAT dopo l'insorgenza della ADR.

## FINGOLIMOD

Sono state segnalate 31 ADRs attribuite a fingolimod, di queste il 45.16% sono state reazioni inattese (Tabella1). Durante il trattamento con fingolimod, l'aumento degli enzimi epatici ha spesso causato la sospensione del farmaco, in particolare in questo studio è stato anche registrato un aumento delle transaminasi epatiche (N = 4) con conseguente sospensione temporanea della terapia fino a quando questi valori non sono rientrati nel range di normalità. Gli effetti immunosoppressivi di fingolimod possono aumentare anche il rischio di infezioni, soprattutto in riferimento a quelli opportunistici, in particolare le infezioni riportate sono state candidosi (N = 1), influenza (N = 1) e infezione del tratto urinario (N = 1). Inoltre, è noto che fingolimod riduce comunemente il numero di linfociti circolanti a causa del suo meccanismo d'azione ma, nello studio in esame, solo un paziente ha riportato una linfopenia moderata che, tuttavia, non ha richiesto la sospensione del farmaco. Tuttavia, sono state osservate leucopenia (N = 1) ed edema periferico (N = 1). È stato riportato un caso di cancro della pelle in una paziente di 48 anni, trattata con fingolimod per 15 mesi. Tale evento ha portato alla sospensione del farmaco. Infine, le restanti reazioni attese registrate sono state cefalea (N = 3), astenia (N = 1), alopecia (N = 1) e prurito (N = 1). Gli effetti inattesi riportati sono stati principalmente di intensità moderatamente grave e sono riportati in tabella 1. Inoltre è stato registrato un caso di un carcinoma ovarico bilaterale e di una dissezione aortica, che ha portato alla morte del paziente. Nel 35.29% delle segnalazioni, è stato necessario interrompere definitivamente la somministrazione di fingolimod, mentre è stata decisa solo una sospensione temporanea nel 17.65% dei casi.

## TERIFLUNOMIDE

Sono state riportate 61 reazioni avverse, l'11.48% delle quali era inatteso (Tabella 1). Come già ben noto dalle informazioni disponibili su questo farmaco, i disturbi gastrointestinali sono le ADRs più frequenti riportate dalla maggior parte dei pazienti che ricevono teriflunomide. Nello studio, tali eventi sono stati registrati nel 42.10% dei casi di gravità lieve-moderata. In particolare, questi soggetti hanno manifestato diarrea (N = 8), dolore addominale superiore (N = 5), nausea (N = 3), gastroenterite (N = 3) e pancreatite (N = 2). Teriflunomide è stato anche associato con l'aumento della pressione sanguigna e una diminuzione dei leucociti, nonché un aumento degli enzimi epatici, nello specifico: ipertensione (N = 7), aumento delle transaminasi epatiche (N = 4), leucopenia (N = 1) e neutropenia (N = 1). L'alopecia (N = 9), altro effetto comunemente riportato nello studio è stato descritto principalmente come un evento moderato. Le restanti ADRs attese registrate sono state cefalea (N = 2), calo ponderale (N = 1), dolore muscoloscheletrico (N = 2), artralgia (N = 1), astenia (N = 1), dolore (N = 2), infezione del tratto respiratorio (N = 1) e rash (N = 1). Infine, sono stati riportati depressione (N = 1), dolore toracico (N = 1), herpes zoster (N = 1), tachicardia (N =

2) e prurito (N = 1) come eventi impreveduti con un grado di intensità variabile da moderato a severo. Stranamente, è stato anche trovato un caso grave di PML, un'infezione che non era stata ancora associata alla somministrazione di teriflunomide. Nel 39.47% delle segnalazioni ricevute, si è deciso di interrompere definitivamente teriflunomide; nel 7.9% il trattamento è stato temporaneamente interrotto, mentre il 52.63% ha continuato la somministrazione di questo farmaco nonostante l'insorgenza della ADR.

### DIMETILFUMARATO (DMF)

Sono state rilevate un totale di 95 ADRs di cui l'84.21% già note e il 15.79% inaspettate (Tabella1). Generalmente, una manifestazione ben nota durante il trattamento con DMF è il flushing, che è stato registrato in questo studio in ~ 56.89% dei casi (N = 33), con gravità lieve o moderata. Si sono verificate ADRs gastrointestinali nel 43.10% dei casi, quali diarrea (N = 6), dolore addominale e dolore addominale superiore (N = 12), nausea (N = 2), disturbi gastrointestinali (N = 8) e gastroenterite (N = 1). Sono stati registrati diversi casi di eruzione cutanea (N = 4), prurito (N = 6) e linfopenia (N = 3). Inoltre, alcuni pazienti hanno avuto disturbi epatici durante il trattamento con DMF, correlato all'aumento delle transaminasi (N = 2) e ad una grave lesione epatica indotta da farmaci (N = 1). Le restanti ADRs attese riportate sono state astenia (N = 1) e sensazione di bruciore sul tronco (N = 1). Gli effetti inattesi riportati (tabella 1) sono stati: trombocitosi (N = 1), linfadenopatia (N = 1), insufficienza respiratoria (N = 1), rinite (N = 1), dispnea (N = 1), cefalea (N = 2), vertigine (N = 2), insonnia (N = 1), dolore (N = 1), perdite vaginali (N = 1), diminuzione del peso (N = 1) e dolore toracico (N = 1). Inoltre, è stato riportato un caso di onfalite, un'infezione del moncone ombelicale. Nel 36.21% delle segnalazioni la terapia è stata interrotta definitivamente a causa delle ADRs, mentre nel 3.45%, si è deciso di sospendere il trattamento solo temporaneamente; il 60.34% ha riferito la continuazione della somministrazione di DMF.

**TABELLA 1. DATI CLINICI DEI PAZIENTI CON RR-MS E CARATTERISTICHE DELLE ADRs INATTESE**

FARMACO	STORIA MEDICA DEL PAZIENTE			CARATTERISTICHE DEGLI EVENTI AVVERSI		
	PATOLOGIE CONCOMITANTI	TERAPIE PREGRESSE	N° DOSI	EVENTO AVVERSO	GRAVITA'	AZIONE INTRAPRESA
IFN β-1a-A	DISLIPIDEMIA, ANSIA	METILPREDNISOLONE	308	DISFUNZIONE ERETTILE	SEVERA	TEMPORANEA SOSPENSIONE
	NESSUNA	NESSUNA	4	UMORE IRRITABILE	MODERATA	SOSPENSIONE
IFN β-1a-R	SINDROME WOLFF-PARKINSON-WHITE	NESSUNA	1.251	DISFUNZIONE ERETTILE	LIEVE	SOSPENSIONE
	NESSUNA	NESSUNA	1.095	ATTACCHI DI PANICO TACHICARDIA	MODERATA	SOSPENSIONE
	NESSUNA	NESSUNA	NA	NERVOSISMO	MODERATA	SOSPENSIONE

ADRs nei pazienti con RR-MS

IFN $\beta$ -1b-E PEGINTERFERO N $\beta$ 1a	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-A, IFN $\beta$ -1a-R, GA	140	RACHIALGIA	MODERATA	SOSPENSIONE
	DISFUNZIONI TIROIDEE IPERTENSIONE	IFN $\beta$ -1b-E, DMF	10	RABBIA IMMOTIVATA	LIEVE	SOSPENSIONE
		TERIFLUNOMIDE				
	NESSUNA	NESSUNA	NA	ERITEMA LOCALE	NA	NA
	NESSUNA	DMF	2	EDEMA PALPEBRA	MODERATA	SOSPENSIONE
NESSUNA	IFN $\beta$ -1b-B	1	DOLORE ADDOMINALE DIARREA CONFUSIONE	MODERATA	NESSUNA	
GA	NESSUNA	NESSUNA	1	AFTE ORALI	LIEVE	NESSUNA
	NESSUNA	NESSUNA	2.555	VERTIGINI	MODERATA	NESSUNA
				INSTABILITA' POSTURALE	MODERATA	NESSUNA
				EMIPARESI DESTRA	LIEVE	NESSUNA
	ASMA ALLERGICA	NESSUNA	2.002	TACHIPNEA	SEVERA	NESSUNA
	ANSIA	NESSUNA	67	ATTACCHI DI PANICO	MODERATA	NESSUNA
NESSUNA	IFN $\beta$ -1b-B, IFN $\beta$ -1a-A/R	36	ATTACCHI DI PANICO	MODERATA	SOSPENSIONE	
NAT	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-A	1.009	ATTACCHI DI PANICO	LIEVE	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-R	940	UMORE IRRITABILE	LIEVE	NESSUNA
	NESSUNA	GA	36	FRATTURA DEL FEMORE	SEVERA	NESSUNA
	DIABETE TIPO I	METILPREDNISOLONE	29	PERESTESIA	LIEVE	NESSUNA
	ANSIA E DEPRESSIONE	GA	34	BRONCOPOLMONI TE	MODERATA	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1b-B, GA, IFN $\beta$ -1a- A	104	TOSSE	LIEVE	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1b-B	109	DIARREA	MODERATA	NESSUNA
	NESSUNA	NA	3	TOSSE	MODERATA	SOSPENSIONE
FINGOLIMOD	DEPRESSIONE	IFN $\beta$ -1a-A, IFN $\beta$ -1b-E	560	DISSEZIONE AORTICA MORTALE	SEVERA	NA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-A	605	VERRUCHE	SEVERA	SOSPENSIONE
	IPOTIROIDISMO	CIOFOSFAMIDE, MTX MITOXANTRONE	1.44	INSONNIA, DISTURBI COMPORAMENTA LI	SEVERA	NESSUNA
	ASMA BRONCHIALE, ALLERGIE	METILPREDNISOLONE IFN $\beta$ -1a-A, GA, IFN $\beta$ - 1b-B	1.095	DOLORE ALLE ESTREMITA' SPASMI MUSCOLARI	MODERATA	SOSPENSIONE
	VESCICA NEUROGENA	METILPREDNISOLONE IFN $\beta$ -1a-A, AZA, IFN $\beta$ - 1b-E	730	DOLORE ALLE ESTREMITA'	MODERATA	SOSPENSIONE
	DIABETE TIPO I TIROIDITE	STEROIDI, IFN $\beta$ -1a-R, METILPREDNISOLONE, NAT	120	ARTRALGIA, INSONNIA	MODERATA	NESSUNA
	ACNE	DMF	52	PEGGIORAMENTO DELL'ACNE	MODERATA	NESSUNA
	TRAUMA DELLA CERVICALE	NESSUNA	70	DOLORE TORACICO	MODERATA	NESSUNA
	NESSUNA	NESSUNA	75	ANSIA	LIEVE	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-A, IFN $\beta$ -1a-R	60	IPOTIROIDISMO	MODERATA	NESSUNA
	DEPRESSIONE	AZA, IFN $\beta$ -1a-R	1.825	CARCINOMA OVARICO BILATERALE	SEVERA	SOSPENSIONE
	TERIFLUNOMIDE	NESSUNA	NESSUNA	390	DEPRESSIONE	MODERATA
VESCICA NEUROGENA, ULCERA GASTRICA			365		SEVERA	NESSUNA

		METILPREDNISOLONE IFN $\beta$ -1a-A, AMINOPIRIDINA		DOLORE TORACICO, HERPES ZOSTER		
	ANOMALIA DI EBSTEIN	IFN $\beta$ -1b-B, IFN $\beta$ -1a-A/R, NAT	30	TACHICARDIA	MODERATA	SOSPENSIONE
	ASMA, REFLUSSO GASTROESOFAGEO	AZATIOPRINA, IFN $\beta$ -1a-A, MITOXANTRONE, GA, IMMUNOGLOBULINE, IFN	365	PRURITO	MODERATA	SOSPENSIONE
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1b-B, NAT, FTY720 IFN $\beta$ -1a-R, MITOXANTRONE, IFN $\beta$ -1b-E	547	TACHICARDIA	MODERATA	TEMPORANEA SOSPENSIONE
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-R, IFN $\beta$ -1a-A, NAT	60	LEUCOENCEFALOP ATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA	SEVERA	SOSPENSIONE
DMF	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-R, IFN $\beta$ -1a-A	160	TROMBOCITOSI	LIEVE	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1b-B, IFN $\beta$ -1a-A	900	INSONNIA	LIEVE	NESSUNA
	VESCICA NEUROGENA	IFN $\beta$ -1a-R	180	CEFALEA	SEVERA	SOSPENSIONE
	GRANULOMA COLESTERINICO APICE ROCCA PETROSA	IFN $\beta$ -1a-R	300	ONFALITE	MODERATA	SOSPENSIONE
	EMICRANIA, FIBROMIALGIA	IFN $\beta$ -1a-R, GA	60	DOLORE	MODERATA	SOSPENSIONE
	NESSUNA	NESSUNA	60	CEFALEA, DISTURBI RESPIRATORI	MODERATA	SOSPENSIONE
	NESSUNA	GA	1.094	VERTIGINI, RINITE	MODERATA	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-R, GA	365	DISPNEA, DISTURBI VAGINALI	MODERATA	NESSUNA
	TIROIDITE AUTOIMMUNE	IFN $\beta$ -1a-A	30	LINFOADENOPATIA	SEVERA	SOSPENSIONE
	EPATITE B	IFN $\beta$ -1a-A, NAT	NA	DIMINUZIONE DI PESO DOLORE TORACICO	MODERATA	NESSUNA
	NESSUNA	IFN $\beta$ -1a-R	240	VERTIGINI	MODERATA	NESSUNA

## CONCLUSIONI

La SM è una malattia cronica per la quale negli ultimi 20 anni sono state sviluppate numerose terapie al fine di migliorarne la sintomatologia e la qualità di vita. Da questo studio è emerso che solo in 265 pazienti su un totale di 6.039 vi è stata l'insorgenza di una ADR. I dati di questo studio confermano il profilo di sicurezza di questi farmaci. Inoltre, le ADRs più frequentemente riportate durante la terapia con DMTs erano attese. Tuttavia, il numero più elevato di eventi imprevisti e l'entità di alcuni effetti gravi segnalati sottolineano l'importanza degli studi sulla sicurezza postmarketing per migliorare le conoscenze.



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–1024;
- 2) Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):134–142;
- 3) Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74: S17–S24;
- 4) Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(2):259–268;
- 5) Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007; 79:537–570;
- 6) Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(12):381–396;
- 7) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):387–401;
- 8) Mills EA, Ogrodnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2018; 9:5;
- 9) Torkildsen, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016;23 Suppl 1:18–27;
- 10) Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015; 3(7):545–555;
- 11) Loreface L, Fenu G, Cabras F, et al. An unusual infection in MS patient treated with dimethyl fumarate: A case report of omphalitis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;7:65–67.