

SICUREZZA DEI FARMACI IMMUNOMODULANTI IN ETA' INFANTILE-GIOVANILE**A. Ghezzi (Gallarate, VA)****on behalf of the ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early onset MS) Study Group****INTRODUZIONE**

L'utilizzo di farmaci in età pediatrica avviene spesso sulla base di evidenze ottenute in età adulta, lasciando aperto il problema della verifica dell'efficacia e soprattutto quello della safety e tollerabilità; ciò è di particolare importanza in questa età, trattandosi di soggetti in crescita e con processi metabolici diversi da quelli dell'adulto, che possono interferire sull'attività dei farmaci.

Negli ultimi anni alcuni studi hanno valutato gli effetti della terapia immunomodulante in soggetti con SM in età pediatrica, ponendo in evidenza un soddisfacente profilo di sicurezza, oltre a confermare risultati clinici favorevoli sull'evoluzione della malattia (1-6). Ciò ha portato le autorità regolatorie a rivederne i criteri di utilizzo, introducendo in scheda tecnica che "... i pochi dati pubblicati suggeriscono che in adolescenti tra 12 e 16 anni che ricevono Interferon-beta (...) il profilo di sicurezza del prodotto è simile a quello osservato in pazienti adulti. Non ci sono informazioni circa l'uso di Interferon-beta in bambini al di sotto dei 12 anni di età e perciò l'Interferon-beta non deve essere usato in questa popolazione..."

In Italia è in corso da alcuni anni uno studio spontaneo, multicentrico, non-sponsorizzato volto a valutare gli effetti dei farmaci immunomodulanti in soggetti con SM trattati sotto i 16 anni d'età (ITEMS Study Group). I risultati sono stati già oggetto di pubblicazione in altre sedi.

Lo studio è tuttora in corso: riportiamo in questa sede i risultati aggiornati al 2007.

A. Ghezzi (Gallarate, VA)**on behalf of the ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early onset MS) Study Group****MATERIALE E METODO**

Diciannove centri italiani hanno aderito allo studio in corso (si veda la lista dei partecipanti). I soggetti sono stati inseriti nel nostro data-base se erano soddisfatti i seguenti requisiti:

- 1-età d'esordio della SM ed età di inizio del trattamento immunomodulante inferiore a 16 anni,
- 2-diagnosi di SM definita secondo i criteri di disseminazione spazio-temporale.

I dati clinici dei singoli casi erano raccolti in una scheda cartella clinica standardizzata, completa di informazioni sulle caratteristiche cliniche di pre-trattamento e su quelle registrate durante il trattamento, con schede annuali di aggiornamento dei dati e dettagliata descrizione degli effetti collaterali clinici e/o alterazioni ematologiche.

RISULTATI

Al 31 maggio sono stati inclusi 129 soggetti, con età media d'esordio della SM di $12,1 \pm 2,9$, durata media di pre-trattamento di $20,8 \pm 22,9$ mesi, EDSS basale medio di $1,4 \pm 0,9$ e relapse rate media basale di $2,8 \pm 2,3$. La durata media di trattamento era di $44,3 \pm 28,5$ mesi. I pazienti erano trattati secondo quanto riassunto nella tabella 1. La dose dei farmaci era identica a quella dell'adulto.

All'ultima osservazione, dei 76 trattati fin dall'inizio con Interferon-beta (IFNB) monosettimanale, 47 (61,8%) continuavano la terapia, 9 (11,8%) la sospendevano per motivi vari, 20 (26,3%) erano shiftati ad altri farmaci. Dei 40 soggetti trattati fin dall'inizio con IFNB plurisettimanale, 28 (70%) continuavano la terapia (8 aumentando la dose), 2 (5%) sospendevano il trattamento per motivi vari, 10 (25%) erano shiftati ad altri farmaci. Dei 13 pazienti trattati fin dall'inizio con GA, 7 continuavano la terapia (53,8%), 1 (7,7%) la sospendeva, 5 (38,5%) erano shiftati ad altri farmaci.

I motivi di sospensione definitiva erano: ridotta compliance in 6, leucopenia in 2, inefficacia, gravidanza, reazione cutanea rispettivamente in 1 caso. Un soggetto era perso al follow up. Nel gruppo trattato con GA, in 1 caso era riferita l'occorrenza di dolore toracico, in un altro caso erano riscontrati transitoriamente elevati livelli di anticorpi antiperoxidasi e antitiroglobulina, senza però altre alterazioni della funzionalità tiroidea.

Nei 116 soggetti trattati con IFNB, in 35 (30,2%) erano riscontrati effetti collaterali clinici in occasione di un solo con-

trollo clinico, in altri 35 tale effetti erano ricorrenti o permanenti; in 46 casi (39,6%) non era invece riscontrato alcun effetto collaterale clinico. La frequenza degli effetti collaterali clinici è riportata nella figura 1, in relazione ai 2 tipi di trattamento (IFNB monosettimanale e plurisettimanale).

Alterazioni ematologiche erano riscontrate in 28 casi (24,1%): transitorie in 24 (20,7%), permanenti in 4 (3,4%). In 11 casi (9,5%) si è presentata leucopenia, transitoria in 8 (6,9%); in 2 soggetti ciò ha comportato la sospensione dell'IFNB. Gli ormoni tiroidei si sono ridotti in modo transitorio in 5 casi (4,3%), in modo permanente in un solo caso (0,9%); in 2 casi gli ormoni sono aumentati in modo transitorio (1,7%). Gli anticorpi anti perossidasi e tireoglobulina erano presenti con valore sopra il range di normalità in modo transitorio in 4 casi (3,4%), in modo permanente in 1 (0,9%); gli ANA sono aumentati in modo transitorio in 3 casi (2,6%). Gli enzimi epatici sono aumentati in modo transitorio solo in 4 soggetti (3,4%), con aumento transitorio della bilirubina e fosfatasi alcalina rispettivamente in uno.

In un gruppo inferiore di casi (46 soggetti) erano disponibili dati aggiuntivi sulla crescita staturo-ponderale e (in 45) sulla percezione dello stato psicologico valutato mediante scala visuo-analogica. Ad un'età media di $17,3 \pm 3,2$ anni, risultava un peso medio di $54,7 \pm 1,2$ Kg. (3 casi sotto il 3° percentile) e un'altezza media di 163 ± 9 cm. (1 caso sotto il 3° percentile). Il punteggio medio della VAS era di $7,8 \pm 1,8$ (7 casi < 6).

CONCLUSIONI

I risultati attuali, in un numero maggiore di soggetti, confermano quelli dei precedenti nostri studi (2-4) e mettono in evidenza una buona tollerabilità e safety a seguito al trattamento del immunomodulante. Sia gli effetti collaterali clinici che quelli ematologici erano più spesso segnalati in modo occasionale e in meno della metà dei casi in modo ricorrente o permanente. A riprova di ciò, il numero di soggetti che sospendeva la terapia rimaneva basso.

Il trattamento immunomodulante può pertanto essere prospettato nel trattamento della SM-RR in età pediatrica con sorveglianza clinica e di laboratorio in modo non dissimile da quanto posto in atto nel trattamento della forma dell'adulto.

BIBLIOGRAFIA

- Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. (2006) Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 66:472-476.
- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al, and the Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS Group. (2005) Disease modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Sclerosis* 11:420-424.
- Ghezzi A, on behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS ITEMS Group. (2005) Immunomodulatory treatment of early onset MS: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci* 26:S183-S186.
- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. 2007 Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon β -1a: long-term results. *Neurol. Sci.* 28:129-134
- Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. (2005) Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 64:888-890.
- Tenembaum SN, Segura MJ. (2006) Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 67:511-513 hypertension, in diabetes. *Nutr Metab and Cardiovasc Dis*, 15: 441-9.

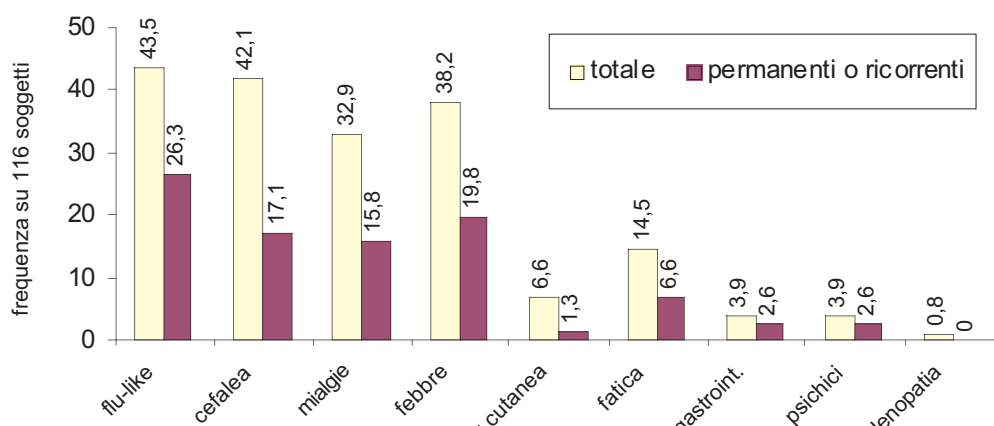
Lista dei partecipanti

M. Trojano, I.L. Simone, A. Bellicosa R. Ardito (Bari); S. Stecchi, C. Scandellari (Bologna); M.G. Marrosu, G. Spinicci (Cagliari); F. Patti, A. Cristaldi (Catania); M.P. Amato, E. Portaccio, S. Lori, (Firenze); G.F. Costantino (Foggia); A. Ghezzi, V. Pilato, M. Zaffaroni, (Gallarate); G. Giuliani (Macerata); A. Bellantonio, R. Fantozzi (Pozzilli, Isernia); L. Moiola, V. Martinelli, G. Comi, N. Milani, L. La Mantia, C. Milanese, E. Scarpini, M. De Riz (Milano); E. Merelli, A. Guerra, (Modena); P. Gallo, Perini, M. Attori (Padova); R. Bergamaschi, P. Veggiotti (Pavia); C. Pozzilli, L. Prosperino (Roma); A. Bertolotto, M. Capobianco, S. Malucchi (Torino-Orbassano), P. Cavalla (Torino).

Tabella 1: tipo di trattamento all'inclusione, al termine del follow-up, numero dei casi in cui il trattamento è stato sospeso o modificato

	inclusi	in trattamento	sospeso	shiftati
IFNB monosett.	76	47	9 -2 5 per compliance -3 1 per leucopenia -4 1 inefficacia -5 1 gravidanza -6 1 perso a follow up	20 -7 16 IFNB plurisett. -8 2 GA -9 1 Ig e.v. -10 1 altro
IFNB plurisett.	40	28 (8 aumentano la dose)	2 -11 1 per leucopenia -12 1 per compliance	10 cambiano farmaco: -13 4 IFNB monosett. -14 3 altri trattamenti -15 1 GA -16 1 azatioprina -17 1 mitoxantrone
GA	13	7	1 reazione cutanea	5 -18 3 IFNB -19 2 altro

A- IFNB monosettimanale



B- IFNB plurisettimanale

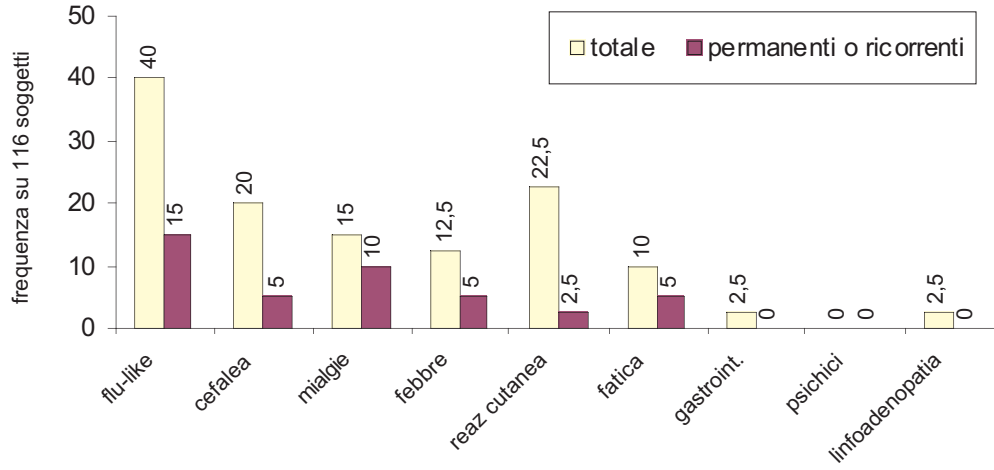


Figura 1: frequenza degli effetti collaterali clinici osservati in 116 soggetti trattati con IFNB (monosettimanale in 76, plurisettimanale in 40).